



ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

Zbornik

sestanka:

Pljučne bolezni
in motnje
endokrinega
sistema

Ljubljana, Medicinska fakulteta
11. maj 2018

Izdajatelj
Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika
Mitja Košnik

Strokovna priprava srečanja
Matevž Harlander

Organizacija srečanja
Robert Marčun, Mitja Košnik

**Strokovno srečanje Združenja
pnevmologov [Pljučne bolezni in motnje
endokrinega sistema](#) so omogočili:**

**Berlin Chemie Menarini
Astra Zeneca
Chiesi
Glaxo SmithKline**

Boehringer Ingelheim
IRIS
Lek
Novartis
Pliva Teva
Roche

Program

Pljučne bolezni in motnje endokrinega sistema Srednja predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani Petek, 11. maj 2018		
<u>Moderatorja: Mitja Košnik, Mojca Jensterle</u>		
15.00-15.30	Katarina Osolnik	Sistemske glukokortikoidi v pulmologiji - ali poznamo indikacije?
15.30-16.00	Matjaž Turel Sabina Škrbat	KOPB in inhalacijski glukokortikoidi - pro et contra
16.00-16.30	Mojca Jensterle	Osteoporoza kot zaplet zdravljenja z glukokortikoidi
16.30-16.40	<i>Satelitski simpozij Berlin Chemie</i>	
16.40-16.55	<i>Satelitski simpozij AstraZeneca</i>	
16.55-17.30	Odmor	
17.30-17.50	<i>Satelitski simpozij Glaxo</i>	
17.50-18.00	<i>Satelitski simpozij Chiesi</i>	
<u>Moderatorja: Matevž Harlander, Vilma Urbančič Rovan</u>		
18.00-18.30	Katarina Mlekuš Mateja Marc Malovrh	Pljučni tumor kot endokrini bolezen
18.30-19.00	Antonela Sabati	Odpoved nadledvične žleze
19.00-19.30	Matjaž Vrtovec	Sladkorna bolezen in uporaba glukokortikoidov
19.30-20.00		Prikazi zanimivih primerov

SISTEMSKI GLUKOKORTIKOIDI V PULMOLOGIJI – ALI POZNAMO INDIKACIJE?

Katarina Osolnik, UKPA Golnik, katarina.osolnik@klinika-golnik.si

UVOD

Sistemske glukokortikoidi (GK) so učinkovita protivnetna in imunosupresivna zdravila za zdravljenje različnih bolezni: na področju pulmologije: težkega poslabšanja astme, od steroidov odvisne astme, akutnega poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni, prizadetosti pljuč pri sistemskih boleznih veziva, preobčutljivostnega pnevmonitisa, sarkoidoze, prizadetosti pljuč v sklopu sistemskih vaskulitov: širše sindroma alveolarne hemoragije, eozinofilne pljučnice in akutnega poslabšanja idiopatske pljučne fibroze. Pulmologi sistemske GK predpišemo tudi bolnikom s sindromom zgornje vene kave in bolnikom z zasevki pljučnega karcinoma v centralnem živčnem sistemu z namenom zmanjšanja okolnega edema.

Glukokortikoidi so bili odkriti v letu 1940. V letu 1946 so prvič sintetizirali kortizon, ki so ga dve leti kasneje prvič aplicirali bolniku z revmatoidnim artritisom. V letu 1950 so Philip Hench, Edward Kendall in Tadeus Reichstein dobili Nobelovo nagrado za medicino za »raziskave na področju hormonov nadledvične žleze« (1,2). V letih, ki so sledila odkritju je bil narejen velik napredek pri sintezi in uporabi glukokortikoidov, vendar še vedno ostajajo, predvsem predpisovani v sistemski obliki, učinkovita zdravila, ki pa imajo pomembne stranske učinke.

GK se namreč vežejo na glukokortikoidni receptor (GR), ki ga ima vsaka celica vretenčarjev.

Aktivirani GK kompleks vpliva na ekspresijo protivnetnih proteinov v jedru (transaktivacija) in zavira ekspresijo proinflammatoryh proteinov v citosolu preko zaviranja translokacije drugih transkripcijskih faktorjev iz citosola v jedro (transrepresija). GK poleg zaviranja imunskega odgovora inhibirajo tudi nastanek dveh najpomembnejših produktov vnetja: prostaglandinov in levkotrienov.

Protivnetna aktivnost glukokortikoidov se odraža v zmanjševanju kapilarne permeabilnosti, upočasnitvi prehajanja tekočine in celic na mesto vnetja, z aktivacijo polimorfonuklearnih levkocitov spreminjajo (zmanjšujejo) delež eozinofilcev, bazofilcev, limfocitov in monocitov.

GK delujejo tudi imunosupresivno preko zmanjševanja delovanja in števila limfocitov, B in T in posledično vplivajo na izločanje mediatorjev (npr. citokinov) in drugih proteinov (npr. adhezijskih molekul), ki spodbujajo imunski odgovor.

ASTMA

Razvoj inhalacijskih GK je od leta 1972 dalje revolucionarno spremenil zdravljenje astme. Temu je sledilo tudi odkritje o izboljšanju terapevtske učinkovitosti inhalacijskih GK ob dodatku dolgodelujočih beta-agonistov in boljše razumevanje molekularnih osnov protivnetnega delovanja GK pri alergijskih boleznih nasploh. Predpis sistemskih GK je pri astmi vezan na težja poslabšanja in, vedno redkeje (ob vedno več in novih zdravilih tudi iz skupine bioloških zdravil), na zdravljenje tako imenovane od steroidov odvisne astme.

Sistemske GK so zdravilo izbora za alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo, ki jo zdravimo tako običajno vsaj 6 do 12 mesecev po postavitvi diagnoze. S tem želimo doseči remisijo in preprečiti ireverzibilne spremembe pljuč (bronhiektazije), ki lahko sicer vodijo tudi v dihalno odpoved.

AKUTNO POSLABŠANJE KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI (KOPB)

Sistemske GK pri akutnem poslabšanju KOPB skrajšajo čas in omilijo težo akutnega poslabšanja, zmanjšajo možnost zgodnjega ponovnega poslabšanja, povečajo verjetnost uspešnega zdravljenja in lahko skrajšajo čas bolnišnične oskrbe zaradi akutnega poslabšanja KOPB.

SISTEMSKESKE BOLEZNI VEZIVA

Pljuča so lahko prizadeta praktično pri vseh sistemskih boleznih veziva, prizadeti so lahko praktično vsi kompartmenti pljuč; od dihalnih poti, parenhima, žilja in plevre. Z napredkom pri zdravljenju sistemskih boleznih veziva so pljuča sedaj za mnoge bolnike najpomembnejše mesto manifestacije bolezni in posledično pomembno vplivajo na njihovo kvaliteto življenja. Imunosupresivna terapija, v kateri imajo pomembno mesto sistemske GK ostaja temelj zdravljenja intersticijske pljučne prizadetosti. Odločitev glede predpisa tako sistemskega GK kot ostale spremljajoče imunosupresivne terapije, je odvisna od aktivnosti in obsega bolezni: sistemske GK v kombinaciji z azatioprinom ali

mikofenolat mofetilom uporabljamo za zdravljenje blagih oblik ali kot vzdrževalno terapijo. V primerih težje potekajočih boleznih ali hitro napredujočih boleznih se sistemskim GK dodaja ciklofosfamid in rituksimab (3). V teku diagnostike pljučne prizadetosti pri sistemskih boleznih veziva nikakor ne smemo prezreti prisotne pljučne hipertenzije pri kateri sistemski GK nikakor niso terapija izbora pač pa so indicirani le v redkih primerih ob specifični terapiji pljučne hipertenzije.

Zelo pomembno je pri ugotovljeni pljučni intersticijski prizadetosti po tipu običajne intersticijske pljučnice (ang. usual interstitial pneumonia – UIP) ločiti prizadetost pljuč v sklopu katere od sistemskih boleznih veziva od idiopatske pljučne fibroze (IPF) (4) predvsem v smislu prognoze: bistveno boljša pri sistemskih boleznih veziva; ter zaradi predpisa protivnetne terapije: sistemski GK pri spremembah po tipu UIP pri IPF niso indicirani.

Pri bolnikih z diagnozo sistemske skleroze in pljučno prizadetostjo je le-ta glavni vzrok umrljivosti. Predpis imunosupresivne terapije mora biti še posebej premišljen in individualen ob upoštevanju napredovanja pljučne prizadetosti (5). Potrebna je posebna previdnost pri predpisu sistemskih GK in izogibanje predpisovanju visokih odmerkov zaradi nevarnosti renalne krize.

PREOBČUTLJIVOSTNI PNEVMONITISI

Sistemski GK so terapija izbora za bolnike z diagnosticiranim preobčutljivostnim pnevmonitisom. Ob upoštevanju umaknitve alergenu, ki bolezen povzroča (v kolikor je le-ta poznan) so GK v primerih akutne in subakutne bolezni zelo dobro učinkoviti. To dejstvo je potrebno upoštevati pri odločanju o trajanju zdravljenja. V primerih že prisotnih kroničnih in definitivnih sprememb v smislu fibroze je potrebno pri trajanju zdravljenja upoštevati, da sistemski GK že razvite fibroze ne pozdravijo in se v skladu s tem tudi odločiti za prekinitev zdravljenja zaradi zmanjšanja stranskih učinkov.

Ocena aktivnosti preobčutljivostnega pnevmonitisa je, predvsem v primerih še vedno trajajoče izpostavljenosti kljub podatkom o kliničnem stanju, meritvah pljučne funkcije in upoštevanju izvida visokoločljivostnega CT (HRCT), lahko zelo težavna.

SARKOIDOZA

Sistemski GK so običajna začetna terapija sarkoidoze, v primerih, ko je začetek zdravljenja indiciran (6). Upoštevati je potrebno absolutne indikacije za začetek zdravljenja (prizadetost vitalnih organov: srce, CŽS, ledvice, progredientna pljučna prizadetost) in že ob predpisu upoštevati predvideno trajanje zdravljenja (vsaj 9-12 mesecev) predvsem v luči možnega in verjetnega razvoja stranskih učinkov predpisane sistemske GK terapije in njihovega preprečevanja (7).

SINDROM ALVEOLARNE HEMORAGIJE

Difuzna alveolarna hemoragija je redko, akutno, življenje ogrožujoče stanje, ki se lahko prezentira na različne načine: ponavljajoče epizode lahko vodijo v organizirajočo pljučnico, odlaganje kolagena v malih dihalnih poteh in fibrozo. Alveolarna hemoragija se pojavlja pri sistemski granulomatozi s poliangiitisom, mikroskopskem poliangiitisu, eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom. Sy Goodpasture, sistemskih vezivnotkivnih boleznih, antifosfolipidnem sindromu, okužbah, po izpostavitvi toksičnim snovem in pri neoplazmah.

Najpogostejši razlog za sprejem v enoto intenzivne terapije je huda respiracijska insuficienca, ki zahteva takojšnje podporno in protivnetno zdravljenje: aplikacijo visokih odmerkov sistemskih GK, običajno še pred pridobitvijo laboratorijskih izvidov, ki dokončno potrdijo možno imunsko naravo bolezni (8). Ne glede na to, da je zdravljenje s protivnetno terapijo začeto zelo hitro je potrebno opraviti vse tiste preiskave, ki so v dani situaciji in ob upoštevanju bolnikovega stanja mogoče: odvzem krvi za določitev seroloških markerjev bolezni, ki so odločilnega pomena za ločevanje imunsko pogojenih od neimunsko pogojenih vzrokov, HRCT, bronhoskopija z bronhoalveolarnim izpirkom: z namenom potrditve prisotnosti krvi v dihalnih poteh, izključevanja vzrokov krvavitve v velikih dihalnih poteh in izključevanja oziroma potrditve okužbe.

EOZINOFILNA PLJUČNICA

Za eozinofilno pljučnico je značilna intenzivna infiltracija pljuč z eozinofilci, vključno z infiltracijo intersticija in alveolarnih prostorov ter ohranjena pljučna arhitektura. Ločimo eozinofilne pljučnice neznanega vzroka, ki se lahko pojavijo akutno (simptomi <1 mesec), so kronične (simptomi > 1

mesec) ali se prezentirajo kot Loefflerjev sindrom (simptomi lahko prehodni); in eozinofilne pljučnice znanega vzroka: zdravila, toksične snovi, glive.

Z idiopatsko kronično eozinofilno pljučnico (IKEP) zbolijo večinoma nekadilci, polovica od njih je atopikov, dve tretjini ima v anamnezi astmo, razmerje ženske/moški 2:1, najpogosteje zbolijo med 40. in 50.letom, 1/20-1/10 ima alergijo za zdravila, nosno polipozo, urtikarijo ali ekcem.

Z idiopatsko akutno eozinofilno pljučnico (IAEP) se srečamo večinoma pri prej zdravih, brez astme v anamnezi, zbolijo mlajši, okrog 30.leta, 2/3 je kadilcev oziroma so masivno izpostavljeni pasivnemu kajenju.

V laboratorijskih izvidih najdemo eozinofilijo v periferni krvi $>1.0 \times 10^9$ c/l, ki je prisotna pri več kot 90% bolnikov z IKEP, in ne na začetku pri IAEP, eozinofilijo v BAL $>40\%$, eozinofilijo v sputumu (ni znana diagnostična vrednost), visoke: CRP, SR, cIgE (50%).

Nikakor pa ne smemo pozabiti, da predhodno dani sistemski GK, lahko že z enim odmerkom, zabrišejo vse navedene laboratorijske izvide. Sistemski GK so hitro učinkovita (učinki se z izboljšanjem klinične in rentgenske slike pokažejo že po 24 do 48 urah) in nujna terapija eozinofilne pljučnice. V primeru njenega nediagnosticiranja in nepredpisane terapije s sistemskimi GK je le-ta lahko usodna.

AKUTNO POSLABŠANJE IDIOPATSKE PLJUČNE FIBROZE (IPF)

Je akutno, klinično pomembno, respiratorno poslabšanje, ki ga spremlja nov pojav alveolarnih sprememb ob že predhodnih, nastalih v manj kot 30 dneh, pri bolniku z znano diagnozo IPF. Potrebno je izključiti: okužbe, pljučne embolizme, srčno popuščanje ali volumsko preobremenitev. Zaradi izrazito visoke smrtnosti (do 50%) je bistvenega pomena zgodnje odkrivanje; ključna preiskava je HRCT in čimprejšnje zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih GK.

Akutno poslabšanje IPF je edina indikacija za predpis sistemskih GK bolnikom z IPF. Klinično je največji problem diagnosticiranje akutnega poslabšanja IPF pri bolniku, ki osnovne diagnoze IPF še ni imel postavljene in ga ob akutnem poslabšanju srečamo prvič.

ZAKLJUČEK

Sistemski glukokortikoidi so na področju pulmologije učinkovita, nepogrešljiva in v posameznih primerih življenje rešujoča zdravila. Njihovi pomembni stranski učinki so omejujoč dejavnik, ki ga moramo upoštevati pri predpisovanju, ker zaenkrat še ne znamo ločiti mehanizmov protivnetnega delovanja od neželenih stranskih učinkov. Kadarkoli se v klinični praksi odločimo za predpis sistemskih GK mora biti taka odločitev utemeljena s čvrsto delovno diagnozo, ki ji mora slediti tudi s smernicami skladno nadaljnje ukrepanje.

Literatura

- 1) Barnes PJ: Glucocorticoids: Chem Immunol Allergy. 2014;100:311-6.
- 2) Burns CM: The History of Cortisone Discovery and Development. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(1):1-14.
- 3) Maher TM. Immunosuppression for connective tissue disease-related pulmonary disease: Semin Respir Crit Care Med. 2014 Apr;35(2):265-73.
- 4) Mathai SC, Danoff SK: Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease: BMJ. 2016 Feb 24;352.
- 5) Adler S et al: Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group: Arthritis Res Ther. 2018 Jan 30;20(1):17.
- 6) Šuškovič S, Košnik M, Osolnik K. et al: Smernice za obravnavo bolnika s sarkoidozo. Zdrav Vestn 2001; 70(7-8):419-24)
- 7) Selan JC et al: Evaluation and management of heart rhythm disturbances due to cardiac sarcoidosis: Heart Lung Circ. 2014 Dec;23(12):1100-9.
- 8) Megan L. Krause et al: Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis Immunol Allergy Clin North Am. 2012; 32: 587-600.

GLUKOKORTIKOIDI PRI KOPB-PRO et CONTRA

Sabina Škr gat, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Matjaž Turel, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana

Uvod

V zadnje času je v pulmologiji težnja k fenotipizaciji in k zdravljenju, ki je usmerjeno v določen podtip bolezni. Pri obstruktivnih boleznih pljuč (če se v besedilu omejimo na astmo in KOPB) imamo težavo, ko se srečamo z vztrajajočo obstrukcijo na nivoju dihalne poti. Znotraj skupine bolnikov s KOPB obstaja skupina, ki ima od zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikoidi (ob optimalnem zdravljenju z dolgodelujočimi bronhodilatatorji) korist. Ker študije astme izključujejo bolnike s KOPB in obratno, obstaja seveda metodološka težava, zaradi katere imamo zaenkrat omejene evidence o skupini bolnikov, ki ji inhalacijski glukokortikoidi najbolj koristijo.

KOPB in fenotipizacija

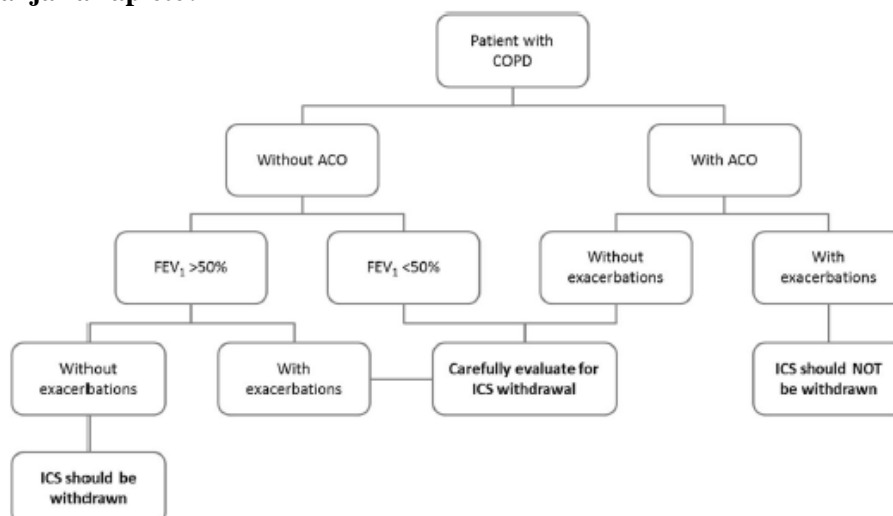
Med zanesljivejšimi napovedniki ugodnega odgovora na inhalacijske glukokortikoide sodi ta hip eozinofilija v induciranim izmečku (nad 3%). Bolniki, katerih KOPB so zdravniki vodili glede na prisotnost/odsotnost eozinofilije v dihalnih poteh so imeli manj poslabšanj z bolnišnično obravnavo. Seveda je inducirani izpljunek precej neugoden medij, saj širše ni dostopen. Enostavnejši biomarker je stopnja periferne eozinofilije (po podatkih iz literature 2% ali več ali (verjetno čvrstejše) 300 celic/mikroL in več. V nekaterih študijah je to skupina bolnikov, ki se je v poslabšanjih KOPB pogosteje vračala v bolnišnico.

NO ni zelo zanesljiv pri KOPB, na meritve vpliva več dejavnikov, tudi kajenje.

Suissa je povzel, da pričakuje dober odziv na inhalacijske glukokortikoide pri sledečih skupinah:

- Anamneza astme iz otroštva ali atopija
- Začetek bolezni pred 40 letom starosti
- Kajenje manj kot 20 pack/years
- Bronhodilatatorni odgovor 12% ali več in 400 ml ali več
- Normalna DICO
- Periferna eozinofilija
- Eozinofilija v sputumu
- FEV₁ pod 50 % in anamneza pogostih poslabšanj sama po sebi ne napovedujeta ugodnega vpliva inhalacijskih glukokortikoidov.

Kdaj je pričakovana korist zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikoidi večja od tveganja za zaplete?



Povzeto po Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. Eur Respir J. 2017

1. Pri bolnikih ki imajo astmo in KOPB
2. Tisti, ki ne dosegajo kriterijev za diagnozo astme in imajo periferno eozinofilijo 300 celic/mikroL in/ali odziv FEV1 na bronhodilatator za 15% in 400 ml in več; imajo prav tako ACO.

Če upoštevamo rezultate post hoc študije WISDOM, pomeni ukinitiv IGK večje tveganje za poslabšanja pri podskupini bolnikov, ki ima

- periferno eozinofilijo 300 celic/mikroL in več
- periferno eozinofilijo 4% in več.

Glede na to, da je delež eozinofilcev odvisen od celokupnega števila levkocitov, je v klinični praksi bolj smiselna uporaba absolutnega števila eozinofilcev v periferni krvi.

Bolniki, ki imajo pričakovano večjo korist kot tveganje za zaplete ob ukinitvi inhalacijskih glukokortikoidov so tisti, ki imajo FEV1 nad 50% in so brez anamneze poslabšanj. Pri vseh ostalih skupinah pa je ob ukinitvi inhalacijskih glukokortikoidov potrebna previdnost in spremljanje. Iz kliničnega stališča se mi zdi pomembno spremljanje stanja periferne eozinofilije, morda tudi NO. Eozinofilija je namreč lahko zabrisana zaradi nedavnega prejemanja oralnih glukokortikoidov. Verjetno je na mestu preverjanje stanja v diferencialni krvni sliki predvsem ob poslabšanju bolezni, torej preden bolnik prejme oralni glukokortikoid (če se za slednjega v danem primeru odločimo).

Zaključek

Glede na trenutno vedenje kaže, da so bolniki s fenotipom KOPB, ki vključuje anamnezo vsaj dveh poslabšanj na leto in periferno eozinofilijo 300 celic/mikroL in več tisti, pri katerih ima zdravljenje z IGK zelo verjetno svoje mesto. Pri bolnikih, ki imajo pogosta poslabšanja in so brez eozinofilije moramo periferno eozinofilijo aktivno iskati oz preveriti druge vzroke, ki ta fenotip bolezni posnemajo.

Literatura:

1. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:390–8.
2. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1219–21.
3. Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J.* 2017;49:1602200
4. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J.* 2015;45:525–37.
5. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014;371:1285–94.

OSTEOPOROZA KOT ZAPLET ZDRAVLJENJA Z GLUKOKORTIKOIDI

Mojca Jensterle Sever. Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

1. Uvod

Zdravljenje z glukokortikoidi (GK) je najpogostejši vzrok sekundarne osteoporoze. Že v prvih treh mesecih po uvedbi GK se tveganje za zlome poveča za 75 %, zato moramo takoj ob uvedbi GK oceniti bolnikovo tveganje za zlom in mu svetovati ustrezne farmakološke in nefarmakološke ukrepe za zaščito kosti. Osteoporozni zlom utrpi 30–50 % bolnikov, ki se dolgotrajno zdravijo z GK. Pojavnost zlomov je najvišja pri bolnikih, ki so šele pričeli jemati GK. Bolnike najbolj ogrožajo zlomi vretenc.

2. Ocena bolnikovega tveganja za zlom

Ocena bolnikovega tveganja za zlom takoj ob uvedbi GK je ključna pri odločanju o terapevtskih intervencijah za zaščito kosti. Ko predpišemo GK, so najbolj pomembni podatki odmerek in predvideno **trajanje zdravljenja** (>3 mesece). Odmerek metilprednizolona, ki znatno poveča tveganje za zlome je ≥ 6 mg na dan več kot 3 mesece, tveganje za zlom pa se poveča že ob odmerku več kot 2 mg metilprednizolona dnevno.

Predhodni osteoporozni zlomi so najmočnejši posamezni dejavnik tveganja za nove zlome. Zelo pomembno je, da takoj ob uvedbi GK vzamemo natančno anamnezo o predhodnih osteoporoznih zlomih in da aktivno iščemo morebitne **klinično neme zlome vretenc**, ki so zelo pogosti. Pri prepoznavi klinično nemih zlomov vretenc je ključno redno spremljanje **bolnikove telesne višine**. Če se je bolnikova telesna višina znižala za več kot 4 cm od mladosti ali za več kot 2 cm od meritve pred letom dni, opravimo rentgensko slikanje prsne in ledvene hrbtenice.

Zelo pomembna je **starost bolnika**. Starejši od 60 let imajo 27-krat višje tveganje za zlome vretenc kot mlajši od 30 let. Zlomi bolj ogrožajo bolnike z indeksom telesne mase $< 24 \text{ kg/m}^2$. Pomembna je tudi vrsta in **aktivnost osnovne bolezni**, zaradi katere so bili GK sploh predpisani. Revmatoidni artritis, revmatična polimialgija, kronična vnetna črevesna bolezen, kronična pljučna bolezen in presaditev so namreč lahko že sami po sebi vzrok za osteoporozo. Podobno kot pri drugih oblikah osteoporoze na zdravje kosti neugodno vplivajo tudi **kajenje, zloraba alkohola (tri enote dnevno ali več), pogosti padci in zlom kolka pri starših**.

Skupni vpliv večine omenjenih posameznih kliničnih dejavnikov tveganja ovrednotimo s statističnim modelom **FRAX**, ki je dostopen na spletni strani [http:// www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX). Izračunamo absolutno tveganje za zlom v naslednjih desetih letih. Pri uporabi FRAXa pri obravnavi glukokortikoidne osteoporoze (GIOP) moramo upoštevati določene omejitve in upoštevati nižje terapevtske pragove izračunanega FRAXa v primerjavi z pomenopavzalno osteoporozo.

MKG, izmerjena z DXA, je najpomembnejši posamezni dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pred pričetkom zdravljenja. Oceno tveganja za zlom lahko izboljšamo z meritvijo mikroarhitekture trabekularne kosti (*angl.* Trabecular Bone Score, TBS)

3. Zaščita kosti

3.1. GK dajemo bolniku v najnižjem možnem odmerku kar najkrajši čas. Razmišljamo o **manj škodljivih načinih jemanja** (inhalacije, klizme, mazila) in **učinkovinah** (budezonid). Včasih jih lahko delno ali v celoti nadomestimo z drugim imunosupresivnim zdravilom. Zelo pomembno za kost je, da **umirimo aktivnost osnovne bolezni**.

3.2. Kaj svetujemo vsem bolnikom, ko predpišemo GK: Nefarmakološki ukrepi, preprečevanje padcev, vitamin D in kalcij

Odsvetujemo kajenje in uživanje treh ali več enot alkohola dnevno. Spodbujamo redno **telesno vadbo** in ukrepe za **preprečevanje padcev**. Vsem bolnikom priporočamo zadosten **vnos beljakovin** (1 g/kg telesne teže na dan). Predpišemo **holekalciferol** (vitamin D3) 2.000 E (50 ug) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit D3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic enkrat tedensko) ali **alfakalcidol** v odmerku 0,5–1

µg dnevno, vendar le, če imamo zaradi nevarnosti razvoja hiperkalcemije in hiperkalciurije možnost spremljanja vrednosti kalcija v serumu (in v urinu) 2–4 tedne po uvedbi, kasneje pa na 3–6 mesecev. Svetujemo 1200–1500 mg **kalcija** dnevno, če možno naj ga zaužijejo s hrano, če to ni mogoče, predpišemo kalcijev karbonat v tabletah. Navadno zadošča odmerek 1 g oziroma ena tableta, kar zagotovi 400 mg elementarnega kalcija.

3.3. Koga zdraviti z antiosteoporznimi zdravili

Intervencijski prag za zdravljenje z zdravili je pri GIOP drugačen kot pri pomenopavzni.

Indikacije za zdravljenje z zdravili za zaščito kosti pri pomenopavznih ženskah in pri moških, starih 50 let ali več, ki se kronično (> 3 mesece) zdravijo s peroralnimi GK:

- tveganje za glavne zlome glede na FRAX $\geq 10\%$ ali
- odmerek metilprednizolona ≥ 6 mg/dan (ali ekvivalent drugega GK) ali
- osteoporozni zlom ali
- starost ≥ 70 let ali
- T-vrednost $\leq -1,5$ SD na DXA.

Za uvedbo zdravil zadošča en sam kriterij!

Indikacije za zdravljenje z zdravili za zaščito kosti pri predmenopavznih ženskah in pri moških, mlajših od 50 let, ki se kronično zdravijo (>3 mesece) s peroralnimi GK.

- osteoporozni zlom ali
- Z-vrednost ≤ -2 SD na DXA
- pomembno zmanjšanje MKG (>5 %) ob kontrolnem pregledu z DXA.

Za uvedbo zdravil zadošča en sam kriterij!

Za takojšno uvedbo zdravila ob predpisu GK torej ne potrebujemo nujno DXA, ki je ponavadi dostopna kasneje. Zdravilo lahko predpišemo na podlagi najpomembnejših ostalih posameznih dejavnikov tveganja kot so starost, odmerek GK, in predhodni zlom ali pa na osnovi takoj dostopnega FRAXa. Pred uvedbo zdravil za zaščito kosti opravimo običajne laboratorijske preiskave.

3.4. Zdravljenje z zdravili

Zdravila prvega izbora so **alendronat, risedronat ali zoledronska kislina v običajnih odmerkih**. **Teriparatid** predpišemo le bolnicam in bolnikom z GIOP, ki utrpijo **osteoporozni zlom vretenca pred ali med zdravljenjem z antiresorptivi**. Nekaj podatkov o preprečevanju izgube MKG pri bolnikih na GK je na voljo tudi za **ibandronat in raloksifen**, zato ju lahko uporabimo kot rezervno terapevtsko možnost. Pred kratkim se je kot učinkovito zdravilo v zdravljenju GIOP potrdil tudi **denosumab**, ki je signifikantno zvišal MKG ledvene hrbtenice.

3.5. Sledenje bolnikov

Merjenje MKG z DXA priporočamo za spremljanje zdravljenja. Kontrolne meritve opravimo **vsako leto**. Med spremljanjem z DXA moramo biti pozorni na pomembno zmanjšanje MKG (>5 %). Po ukinitvi GK se tveganje za zlom postopno znižuje, zato lahko zdravila za zaščito kosti **ob odsotnosti dodatne indikacije za nadaljevanje zdravljenja** prav tako **ukinemo 6 mesecev po ukinitvi GK**.

3.6. Kdo zaščiti kosti pri bolnikih, ki so zdravljeni GK

Zaščita kosti mora biti v **domeni vsakega specialista, ki predpiše GK**.

K **endokrinologu** bolnika z GIOP napotimo le izjemoma kadar je:

- 1) zdravljenje s terapijo prvega izbora neučinkovito
- 2) izbira antiosteoporoznega zdravila zaradi specifičnih omejitev in kontraindikacij pri posameznem bolniku preseglja kompetence zdravnika, ki je uvedel GK.
- 3) indicirana presoja o zdravljenju s teriparatidom. Če specialist, ki uvede GK presodi, da bi bolnik potreboval teriparatid, posreduje bolnikovo dokumentacijo na individualno obravnavo na strokovni kolegij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove UKC Ljubljana ali Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo UKC Maribor.

4. Dodatni zapleti zdravljenja z GK na kostno-mišičnem sistemu

Dodaten možen zaplet zdravljenja z GK na kosti je **aseptična nekroza kosti**. Nanjo moramo posumiti, ko bolnik javlja vztrajajočo bolečino v kolku, kolenu, rami ali centralnem skeletu, ki se pri gibanju poveča.

GK povzročajo v skeletnih mišicah katabolične učinke. Nastane **steroidna miopatija**, ki se klinično kaže kot akutna ali kronična okvara. Akutno obliko lahko srečamo predvsem pri bolnikih intenzivnih enot, ki razvijejo hitro slabšajočo se šibkost mišic okončin in dihalnih mišic, kar se prepleta z miopatijo kritično bolnega. Kronično obliko zaznamujeta neboleča, napredujoča mišična šibkost in atrofija, ki najprej okvari proksimalne mišice medeničnega obroča. Pri uporabi majhnih odmerkov GK je redko klinično opazna. Miopatija poveča tveganje za padce in posledične zlome, zato moramo kadar je prisotna, to upoštevati, ko ocenjujemo tveganje za zlome.

5. Literatura

- **Posodobljene slovenske smernice za obravnavo bolnikov s GIOP smo pripravili** na podlagi aktualnih priporočil Mednarodnega združenja za osteoporozo (*angl.* International Osteoporosis Foundation, IOF) in Ameriškega združenja za revmatologijo (*angl.* American College of Rheumatology, ACR), upoštevali pa smo tudi posamezne elemente drugih smernic in ekspertnih mnenj.
- KOCJAN, Tomaž, JENSTERLE SEVER, Mojca. Nova slovenska priporočila za obravnavo glukokortikoidne osteoporoze = New Slovenian recommendations for management of glucocorticoid-induced osteoporosis. V: FRAS, Zlatko (ur.), POREDOŠ, Pavel (ur.). *Zbornik prispevkov Tavčarjevi dnevi*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino. 2016, str. 27-33.
- Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2257–76.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1515–26.
- Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 98–109.

PLJUČNI TUMOR KOT ENDOKRINA BOLEZEN

Katarina Mlekuš Kozamernik*, Mateja Marc Malovrh**

* UKC Ljubljana – KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove; ** Klinika Golnik

Pljučni rak se lahko kaže tudi s simptomi in znaki endokrine bolezni. Vzrok motnji v izločanju hormonov so lahko zasevki v endokrinih žlezah (nadledvična žleza, ščitnica, zelo redko hipofiza, pankreas) ali ektopično izločanje hormonov pri paraneoplastičnem sindromu (PNS). PNS vključuje simptome, ki niso posledica lokalne invazije tumorja ali zasevkov. Le-ti so posledica sposobnosti neoplastičnih celic, da izločajo številne biološko aktivne substance (peptidi, amini, citokini) - endokrini PNS, ali pa imunske navzkrižne reaktivnosti med neoplastičnim in normalnimi tkivi – imunogeni PNS. Na razvoj PNS vpliva histologija neoplazme, običajno se pojavlja pri neoplazmah endokrinega ali nevroendokrinega izvora, pojav pa je možen tudi pri neoplazmah brez endokrine diferenciacije. Ker se substance, ki povzročajo simptome, ne izločajo iz originalne anatomske lokacije, jih smatramo kot ektopične. Patogeneza ni povsem pojasnjena. Predvidevamo, da se pri neoplastičnem procesu ustvarijo določeni pogoji, ki v celici aktivirajo prej neaktivne gene za regulacijo sinteze hormonov, kar povzroči izločanje hormonov iz atipične celice, tkiva ali organa v neobičajnem času in vodi v PNS. Običajno neoplastične celice izločajo peptide in hormone, manj pogosto biogene amine, steroide ali ščitnične hormone.

PNS se pojavlja v približno 8% vseh malignih tumorjih in pri pribl. 10% pljučnih tumorjev, najpogosteje pri ploščatoceličnem, drobnoceličnem karcinomu in karcinoidu. Najpogosteje se pri pljučnih neoplazmah pojavljajo hiperkalcemija, sindrom nenormalnega izločanja ADH (SIADH) in Cushingov sindrom, redkeje pa hipoglikemija, akromegalija, karcinoidni sindrom, ginekomastija in hipertiroidizem.

Humoralna hiperkalcemija ob malignomu (HHM)

Hiperkalcemija se pojavi pri 10-25% bolnikov s pljučnim rakom in je najpogostejša pri ploščatoceličnem raku. Incidenca hiperkalcemije pri bolnikih z rakom pljuč je 2-6% v začetnem obdobju po postavitvi diagnoze in naraste na 8-12% v nadaljnjem poteku bolezni. Mediano preživetje bolnika z malignomom in hiperkalcemijo je 1 mesec. Hiperkalcemija nastane po dveh mehanizmih: prvi je humoralna hiperkalcemija ob malignomu (HHM), drugi so osteolitične metastaze. HHM najpogosteje nastane zaradi parathormonu sorodnega proteina (parathormone- related protein – PTHrP), redkeje zaradi povišanega nivoja kalcitriola (1,25 dihidroksivitamina D). PTH in PTHrP imata enak N-terminalni del in se vežeta na skupni receptor. Oba enako vplivata na metabolizem kalcija in fosfata v kosteh in ledvicah, vendar PTHrP v nasprotju z PTH ne poviša aktivnosti 1-hidroksilaze in tako ne pospeši sinteze kalcitriola (1,25 dihidroksivitamina D). Klinično se hiperkalcemija kaže s poliurijo in polidipsijo, z dehidracijo, s poslabšanjem ledvične funkcije, z gastroenterološkimi (bolečina v trebuhu, obstipacija, anoreksija, slabost, bruhanje), z nevrološkimi (utrujenost, mišična šibkost, zmedenost, razdražljivost, v skrajnih primerih koma) in s psihiatričnimi (depresija, anksioznost, kognitivna disfunkcija) simptomi in znaki. Kadar vzročno zdravljenje ni možno, bolnike s hiperkalcemijo v prvem koraku zdravimo z obilno hidracijo. Če je potrebno, dodamo tudi diuretik zanke. Sledi uvedba zdravil, ki preprečujejo razgradnjo kosti, torej bisfosfonatov (zoledronat in pamidronat) ali denosumaba.

Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH)

ADH se izloča pri 10-45% bolnikov z drobnoceličnim rakom, a le pri 1-5% se pojavi klinični sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH). Pri ploščatoceličnem in žlezem raku se pojavlja SIADH pri približno 1% bolnikov. Lahko ga zaznamo že ob diagnozi, lahko pa povečano izločanje ADH sproži liza tumorskih celic po obsevanju tumorja ali zdravljenje s cisplatinom. Hiponatriemija je pri teh bolnikih povezana s krajšim preživetjem, kar je neodvisno od stopnje hiponatriemije. SIADH se kaže kot euvolemična hipoosmolalna hiponatriemija, osmolalnost seruma je torej znižana, osmolalnost urina je ob tem neprimerno visoka. Klinična slika je odvisna od stopnje in hitrosti nastanka hiponatriemije. Če se serumska koncentracija natrija zniža pod 125 mmol/L v manj kot 48-ih urah, se pojavijo motnje zavesti, epilepsija, lahko koma in smrt. Če se hiponatriemija razvija v daljšem časovnem obdobju, so nevrološke motnje blage (glavobol, vrtoglavica in slabša kognitivna funkcija). Diagnostični kriteriji za SIADH po Bartter in Schwartzu so sledeči: serumska osmolalnost < 275

mOsm/kg (< 510 mK), osmolalnost urina > 100 mOsm/kg (> 186 mK), koncentracija natrija v urinu > 40 mmol/L. Pri tem mora biti bolnik euvolemičen, brez diuretične terapije, funkcija ledvic, ščitnice in nadledvičnic mora biti normalna. Zdravljenje SIADH je odvisno od simptomov in hitrosti nastanka hiponatriemije. Pri izrazitih simptomih in akutnem nastanku, se lahko zdravi s 3% hiperosmolalno raztopino. Ob asimptomatski hiponatriemiji se omeji vnos tekočin, dosoljuje hrano in ukine zdravila, ki še dodatno slabšajo hiponatriemijo. Zdravljenje z antagonisti ADH receptorjev (predvsem s tolvaptanom), bi lahko zmanjšalo simptome hiponatriemije, vendar zaenkrat še ni podatkov o varnosti dolgoročnega zdravljenja.

Ektopični Cushingov sindrom (ECS)

Ektopični Cushingov sindrom kot posledica ektopičnega izločanja ACTH, oz. njegovih prekurzorjev, je biokemično prisoten pri 30-50% bolnikov z drobnoceličnim rakom pljuč, klinično pa se izraža pri 1.6-4.5% bolnikov in je povezan s slabo prognozo. Bolniki z razvitim ECS imajo bolj razširjeno bolezen, večjo izgubo telesne teže ($\geq 10\%$), slabšo občutljivost in odgovor na zdravljenje prvega reda ter krajše srednje preživetje. V tumorjih, ki povzročajo ektopični Cushingov sindrom, se aktivira hipofizno-specifični promotor gena za POMC (pro-opiomelanokortin), zato pride do nenormalne ekspresije POMC, ki je prekurzor ACTH. Tako je serumska koncentracija prekurzorjev ACTH visoka, koncentracija samega ACTH je lahko normalna. Redko tumorji prekomerno izločajo CRH. Cushingov sindrom se kaže z oslabeleostjo proksimalnih mišic, s centralno razporeditvijo maščobe, s stanjšano kožo, s strijami, s pletoro, okroglim obrazom (facies lunata), s hitrim nastankom hematomov, z depresijo in z osteoporozo. Zaradi Cushingovega sindroma se lahko razvijejo težko vodljiva arterijska hipertenzija, hiperglikemija in hipokaliemija, poveča se tveganje za resne oportunistične okužbe in za venske tromboembolizme. Diagnostika poteka stopenjsko, pri čemer je prvi korak potrditev hiperkortizolemije. V ta namen opravimo 1 mg deksametazonski test, določimo ritem kortizola in koncentracijo kortizola v 24-urnem urinu dvakrat. Po potrditvi hiperkortizolemije, določimo bazalno koncentracijo ACTH. Kadar je ta normalna ali povišana, gre za od ACTH- odvisni Cushingov sindrom. Zlati standard za ločevanje hipofiznega in ektopičnega izvora ACTH, je kateterizacija spodnjih petroznih sinusov (IPSS- inferior petrosal sinus sampling). Hiperkortizolemijo zdravimo z inhibitorji sinteze kortizola: ketokonazol, metirapon, redkeje mitotanom in v izjemnih primerih etomidatom. Sočasno je potrebna tudi simptomatska terapija za obvladovanje hipertenzije, hipokalemične alkaloze, edemov, za zdravljenje sladkorne bolezni, preprečevanje tromboemboličnih dogodkov, zdravljenje oportunističnih okužb in zdravljenje morebitnih psihiatričnih motenj. Kadar terapija ni dovolj učinkovita in so posledice hiperkortizolemije hude, je potrebna bilateralna adenalektomija.

Karcinoidni sindrom

Karcinoidni sindrom z ektopičnim serotoninskim izločanjem se pojavlja pri 1-5% bolnikov s SCLC in pri 2-5% bolnikov s karcinoidom. Pri bolnikih, ki imajo karcinoid pljuč, se karcinoidni sindrom večinoma pojavlja po metastaziranju tumorja v jetra. Diagnozo se postavi z določitvijo 5-HIAA (5-hidroksiindol očetne kisline) v 24-urnem urinu. Če vzročno zdravljenje ni možno, se v terapijo uvede somatostatinske analoge, ki za >50% zmanjšajo zardevanje in diarejo.

Redkejši PNS sindromi

V zelo redkih primerih karcinoidi in drobnocelični karcinomi pljuč povzročajo akromegalijo zaradi ektopičnega izločanja GHRH (growth hormone releasing hormone; rastni hormon sproščujoči hormon) ali IGF-1 (insuline like growth factor 1; insulinu podoben rastni faktor 1). V še bolj redkih primerih tumor povzroča ponavljajoče se hipoglikemične epizode (NICTH- non-islet cell tumour hypoglycaemia), kar lahko nastane zaradi izločanja insulina iz tumorskih celic ali zaradi izločanja peptidov, ki povzročajo hipoglikemijo po drugih mehanizmih.

Pojav PNS ne korelira vedno s stadijem, malignim potencialom in prognozo. Za večino neoplazem ne-endokrinega izvora (tudi pljučnih) pa razvoj endokrinega sindroma kaže na visok maligni potencial neoplazme. Časovni pojav PNS se razlikuje, včasih je PNS prvi prepoznavni sindrom in nam pomaga pri odkrivanju pljučnih malignomov. Zelo pomembno je, da PNS ne ignoriramo, ampak tudi

zdravimo, saj lahko neprepoznan in nezdravljen poslabšuje prognozo in povečuje možnost zapletov specifičnega onkološkega zdravljenja.

Literatura:

1. Ost DE et al: Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer. *Chest* 2013;143:e121S-e141S.
2. Kanaji N. et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *WJCO* 2014; 5: 197-223.
3. Dimitriadis GK et al. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(6):R173-R190.
4. Popa LM et al. Rare cases of paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *AMT* 2016, 21: 53.
5. Zhao H et al. Case report of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography imaging of a patient with multiple endocrine gland metastases from small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018;9:167-170.
6. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(6):631-8.
7. Reisch N, Reincke M. [Endocrine paraneoplastic syndromes]. *Internist (Berl)*. 2018;59(2):125-133.
8. Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, Guillem P, Ruckly S, Chabre O, Sakhri L, Duruisseaux M, Mousseau M, Timsit JF, Moro-Sibilot D; Multidisciplinary Thoracic Oncology Group at Grenoble University Hospital, France. Prognostic impact of paraneoplastic cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(4):497-505.
9. Sengupta A et al. The incidence of hyponatraemia and its effect on the ECOG performance status among lung cancer patients. *Clin Diagn Res* 2013; 7: 1678–1682.
10. Wang X et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a poor prognosis in small-cell lung cancer. *Arch Med Res* 2016; 47: 19–24.
11. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD; ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604-20.

ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Antonela Sabati Rajić, UKC Ljubljana – KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Zaloška 7; 1000 Ljubljana; antonela.rajic@kclj.si

Odpoved nadledvičnih žlez se pojavi zaradi primarne bolezni skorje nadledvičnic (primarna odpoved), zaradi bolezni hipofize s pomanjkanjem adrenokortikotropnega hormona (ACTH) (sekundarna odpoved) ali bolezni hipotalamusa z motnjo v izločanju sproščevalnega hormona kortikotropina (angl. corticotropin releasing hormone - CRH) (terciarna odpoved).

Primarna odpoved skorje nadledvičnih žlez, *Addisonova bolezen*, zaznamuje pomanjkanje glukokortikoidov zaradi bolezni samih nadledvičnih žlez. Sekundarna odpoved nastane kot posledica pomanjkanja ACTH. Pomembna razlika med njima je, da se le pri primarni odpovedi pojavi tudi pomanjkanje mineralokortikoidov. Pri sekundarni odpovedi je dejavnost osi renin-angiotenzin-aldosteron v celoti ohranjena.

Odpoved skorje nadledvičnih žlez zaradi endogenega vzroka prizadene le pet oseb od 10.000. Pri dveh od petih je posledica primarne odpovedi uničenje nadledvičnih žlez (npr. zasevki, krvavitve) in blokada v sintezi hormonov (npr. kongenitalna adrenalna hiperplazija). Pri ostalih treh je odpoved posledica motenj kortikotropne osi na nivoju hipotalamusa in hipofize. Najpogostejša med slednjimi je zavora kortikotropne osi zaradi kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi s pojavnostjo 1% celotne populacije oziroma pri 3% starejših od 65 let.

Najpogostejši vzrok za primarno odpoved je avtoimunski adrenalitis (70%), ki lahko nastane samostojno ali v sklopu avtoimunskih poliglandularnih sindromov s sočasno prizadetostjo drugih endokrinih žlez. Redkejši vzroki so infekcijski adrenalitis (ki ga povzročajo tuberkuloza, glivične okužbe, HIV), kirurška ali medikamentozna bilateralna adenektomija (z zdravili: mitotan, metirapon, ketokonazol), maligna (običajno karcinomska ali limfomska) infiltracija nadledvičnic, sarkoidoza, hemokromatoza, amiloidoza, presnovne dedne bolezni (adrenolevkodistrofija). Do obojestranske nekroze nadledvičnic lahko pride zaradi infarkta ali krvavitve v poteku sepse (povzročene s *Pseudomonas aeruginosa* ali z meningokokom (tim. Waterhouse-Friderichsenov sindrom)).

Najpogostejši vzrok sekundarne odpovedi nadledvičnic je zavora hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi zaradi kroničnega zdravljenja s sintetičnimi glukokortikoidi. Sekundarna odpoved se lahko razvije tudi pri bolnikih s hipopituitarizmom zaradi tumorja, infiltracije ali infarkta v hipotalamo-hipofiznem področju, po nevrokirurških posegih in po obsevanju, kot tudi po poškodbi glave ali subarahnoidalni krvavitvi. Vredna omembe je še odpoved nadledvičnic pri kritično bolnem, ki je v bistvu pomanjkljiv in neustrezen odgovor hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi ob hudem stresu, kot je septični šok. Pri večini bolnikov gre za pomanjkljiv odgovor na glukokortikoide na celičnem nivoju (CIRCI – *angl. critical illness-related corticosteroid insufficiency*).

Glukokortikoidi so skupina zdravil v široki klinični rabi zaradi svojih protivnetnih in imunosupresivnih lastnosti. Sintetični glukokortikoidi so močnejši od hidrokortizona, tako da 20 mg hidrokortizona ustreza 4 mg metilprednizolona ali 0,75 mg deksametazona. Zdravljenje z glukokortikoidi ima stranske učinke med katere sodi tudi sekundarna odpoved skorje nadledvičnih žlez zaradi zavore delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi. Ni vedno možno napovedati ali bo prišlo do pojave odpovedi. Jakost in odmerek uporabljenega glukokortikoida ter trajanje zdravljenja so pomembni, vendar ne vedno zanesljivi napovedni kazalci. Domnevamo, da so insuficientni vsi tisti bolniki, ki so bili dalj časa zdravljeni z glukokortikoidi in so cushingoidnega videza, ali pa so prejeli več kot 16 mg metilprednizolona dnevno (oz. ekvivalentni odmerek drugega glukokortikoida) več kot tri tedne. Do zavore osi običajno pride pri vseh, ki so nekaj tednov jemali glukokortikoid zvečer ali pred spanjem. Redkeje se pojavi insuficienca, če so prejeli bolniki glukokortikoide redno manj kot tri tedne ali izmenično vsak drugi dan.

Takojšnje prenehanje zdravljenja z glukokortikoidi ali hitro nižanje odmerka lahko povzroči simptome odpovedi nadledvičnic, zato glukokortikoide vedno ukinjamo postopoma. Izjema so bolniki, ki so prejeli glukokortikoide redno manj kot tri tedne. V teh primerih se tudi pri slabotnih, starejših ali hudo bolnih o hitrosti ukinitve zdravljenja z glukokortikoidom odločamo individualno. Osnovno pravilo je, da sprva odmerek hitro nižamo (npr. pri dnevni odmerki metilprednizolona nad 48 mg je hitrost nižanja odmerka za 8 mg/dnevno tekom enega do dveh tednov) nato vse počasneje (npr. pri dnevni odmerki metilprednizolona med 16 mg in 48 mg nižamo za 4 mg/dan tekom enega do dveh

tednov) in počasneje (npr. pri dnevni odmerkih metilprednizolona pod 16 mg za 2 mg/dan tekom enega do dveh tednov, do prenehanja).

Po kroničnem zdravljenju z glukokortikoidi, ko je dnevni odmerek le 4 mg metilprednizolona in predvidevamo, da takšnega zdravljenja ne bo več potreboval, svetujemo prevedbo na hidrokortizon. Svetujemo 10 mg zjutraj takoj po vstajanju, 5 mg 5 ur po prvem odmerku in 5 mg 4 ure po drugem odmerku. Bolnika je potrebno ustrezno poučiti o ukrepanju v stresnih razmerah, kot velja za vse bolnike z odpovedjo nadledvičnic. Že čez nekaj dni je možno napraviti hitri ACTH test i.v., pri čemer naj na dan testa bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vzame šele po testu. Z nadomestnim zdravljenjem s hidrokortizonom je treba nadaljevati vse do ugodnega izvida testa. Testiranje po potrebi ponavljamo vsakih 6 mesecev. Ko se delovanje osi postopno popravlja svetujemo opuščanje najprej popoldanskega odmerka hidrokortizona, nazadnje pa jutranjega. Med kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi nima smisla preverjati, v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved.

Klinična slika odpovedi skorje nadledvičnic ima večino simptomov in znakov ki so neznčilni. Pred postavitvijo diagnoze bolnik je običajno pregledan s strani vsaj treh zdravnikov. Vsak drugi bolnik je odkrit šele, ko pride do akutne odpovedi oziroma Addisonске krize. To je sorazmerno redko stanje, ki pa je brez izjeme smrtonosno, če ostane neprepoznano in neustrezno zdravljeno. Bolniki so zelo prizadeti, izsušeni, hipotenzivni, navajajo slabost, bruhanje. Pri akutno nastali odpovedi in sekundarni odpovedi nadledvičnih žlez hiperpigmentacij kože in sluznic ni. Kronična odpoved ima še simptome in znake kot so: utrujenost, šibkost, bolečine v mišicah in hujšanje zaradi pomanjkanja glukokortikoidov.

V laboratorijskih preiskavah pri primarni odpovedi sta pogosto vendar ne vedno prisotni hiponatriemija in hiperkaliemija. Včasih ugotavljamo hiperkalcemijo in blago metabolno acidozo, redkeje hipoglikemijo. Slednja je pogostejša pri sekundarni odpovedi za katero je značilna hiponatriemija, medtem ko je koncentracija kalija normalna. V stresnih razmerah vrednost serumskega kortizola pod 400 nmol/l pomeni odpoved, čeprav absolutnega praga ni. Če ne gre za krizo je zanesljivo patološka jutranja bazalna vrednost serumskega kortizola pod 100 nmol/l. Za dokončno potrditev diagnoze odpovedi je potrebna izvedba hitrega ACTH testa. Pri nas zadnja leta uveljavljamo test z aplikacijo 1 µg sintetičnega ACTH i.v. in določitev vrednosti serumskega kortizola po 30 minutah. Z določitvijo vrednosti serumskega ACTH, ki je pri primarni odpovedi nadledvičnih žlez povišan, lahko ločimo primarno od sekundarne odpovedi (kot rečeno je slednja posledica pomanjkanja ACTH).

Pri Addisonski krizi je potrebno z zdravljenjem pričeti takoj z nadomeščanjem tekočine v obliki infuzije. Ključno zdravilo je hidrokortizon, čimprej v bolusu 100 mg i.v., nato še 300 mg v kontinuirani infuziji v prvih 24 urah. V primeru izboljšanja stanja dnevni odmerek hidrokortizona razpolovimo vsak dan. V treh do petih dneh preidemo na peroralno terapijo s hidrokortizonom v skupnem dnevnem odmerku 40 mg, ki ga razdelimo v 3 posamezne odmerke. Tudi pred zahtevnejšimi diagnostičnimi preiskavami, endoskopske preiskave mora bolnik dobiti bolus hidrokortizona 50 do 100 mg i.v. Pri bolnikih z zavrto hipotalamo-hipofizno-nadledvično osjo, lahko pričakujemo da se bo delovanje osi popravilo v letu ali dveh po ukinitvi zdravljenja.

Priporočena literatura:

- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-1893.
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:2328-39.
- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and adrenal androgens. In: Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D (eds). Mc Graw Hill 2007; pp 367-378.
- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383(9935): 2152-2167.
- Kocjan T. Odpoved skorje nadledvičnih žlez. V: Košnik, Mitja (ur.), Mrevlje, Franc (ur.), Štajer, Dušan (ur.), Černelč, Peter (ur.), Koželj, Mirta (ur.). *Interna medicina* (4. izd.). Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011, str. 915 – 919.

HIPERGLIKEMIJA POVZROČENA S STEROIDI

Matjaž Vrtovec, KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

Povzetek

Glukokortikoidi so zdravila, ki se jih v medicini vse pogosteje poslužujemo, vendar imajo poleg močnega protivnetnega in imunosupresivnega učinka še številne druge, med njimi tudi pomemben vpliv na presnovo. Lahko povzročijo poslabšanje morebitne obstoječe sladkorne bolezni, lahko pa jo tudi na novo povzročijo. Zaradi škodljivih učinkov hiperglikemije je potrebno presnovno motnjo čimprej prepoznati in takoj začeti zdraviti. Največkrat bolniki potrebujejo zdravljenje z insulinom, ob manjših odmerkih glukokortikoidov pa včasih zadošča tudi zdravljenje s peroralnimi zdravili, najpogosteje z repaglinidom ali DPP-4 zaviralci, pri bolnikih z indeksom telesne mase nad 30 kg/m² pa tudi z GLP-1 receptorskimi agonisti.

Uvod

Glukokortikoidi (GK) so zdravila, ki se jih zaradi močnega protivnetnega in imunosupresivnega učinka poslužujemo v skoraj vseh vejah medicine. Prejema jih 0,9% prebivalstva, med 70 in 79 letom starosti pa 2,5 %. Uporabljamo jih v kirurgiji, še zlasti pri nevrokirurških operacijah, v nevrologiji, npr. pri zdravljenju miastenije gravis, multiple skleroze, pa tudi pri drugih boleznih, v revmatologiji pri zdravljenju resnejših oblik revmatskih bolezni, putike, pri zdravljenju bakterijskega meningitisa, pri vnetnih boleznih črevesa, pri transplantacijah organov, vključeni so v kemoterapijo malignih bolezni, pa tudi v pulmologiji so večkrat potrebna zdravljenja za krajša časovna obdobja pri poslabšanju npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni, bronhialne astme, dalj časa trajajoča zdravljenja pa so neizogibna pri idiopatski intersticijski pljučnici, hipersenzitivnem pneumonitisu, sarkoidozi (1).

Tabela 1. Čas delovanja in endokrini učinki najpogostejših glukokortikoidov (2).

Zdravilo	Glukokortikoidni učinek	Mineralokortikoidni učinek	Razpolovni čas (ure)
Cortisone	1,0	++	4-6
Prednisone	4,0	+	6 do 12
Methylprednisolone	4,8	+/-	6 do 12
Deksamethasone	20,0	0	24 do 48

Glukokortikoidi in njihovi stranski učinki

Že po kratkotrajni uporabi GK lahko pride do zadrževanja tekočine v telesu, naraščanja telesne teže, nespečnosti, sprememb v obnašanju, megljenja pred očmi, sprememb v imunskem odgovoru. Nekateri učinki se razvijejo postopno, tako akne, tanjšanje kože, dispepsija, avaskularna nekroza, katarakta, odprti kotni glaukom, psihoze, pa tudi razni endokrini učinki, kot so: zmanjšana občutljivost na insulin, zmanjšana sekretorna sposobnost beta celic trebušne slinavke, dislipidemija, centralna debelost, osteopenija s kasnejšo osteoporozo, supresija delovanja nadledvičnih žlez (3).

Morebitna hiperglikemija nastala zaradi endokrinih učinkov GK je lahko znak:

1. poslabšanja obstoječe sladkorne bolezni, ki ob GK zahteva intenzivnejše zdravljenje,
2. nastanka sladkorne bolezni tipa 2, ki bo ostala tudi po ukinitvi zdravljenja z GK,
3. nastanka pravega steroidnega diabetesa, ki bo izzvenel po prenehanju zdravljenja z GK.

Dejavniki tveganja in pogostnost pojavljanja sladkorne bolezni

Glavna dejavnika tveganja za nastanek sladkorne bolezni sta odmerek in trajanje zdravljenja z GK, ne pa vrsta glukokortikoida (4). Veliki suprafiziološki odmerki steroidov so se pokazali kot pomemben dejavnik tveganja pri vseh načinih vnosa v telo: oralnem, inhalacijskem, intramuskularnem, intravenoznem, intraartikularnem in tudi lokalnem (5).

Večje tveganje za nastanek ali poslabšanje sladkorne bolezni so opazovali pri starejših bolnikih, telesno nedejavnih, s prekomerno telesno težo, s podatkom o zvišani vrednosti glukoze v anamnezi, z družinsko obremenjenostjo s sladkorno boleznijo, pri bolnikih na prehrani bogati z ogljikovimi hidrati, zdravljenimi z infuzijami raztopine glukoze, z izraženim vnetjem, izpostavljenim emocionalnemu

stresu, sočasno zdravljenimi z zdravili z vplivom na presnovo glukoze kot so klortiazid v odmerku večjem od 12,5 mg, niacin, nekateri selektivni zaviralci vstopa serotonina (6). Spol se ni potrdil kot dejavnik tveganja, hitra ukinitiv glukokortikoidne terapije pa predstavlja protektivni dejavnik.

Diagnoza sladkorne bolezni in njena pojavnost

Kriteriji za postavitev diagnoze so:

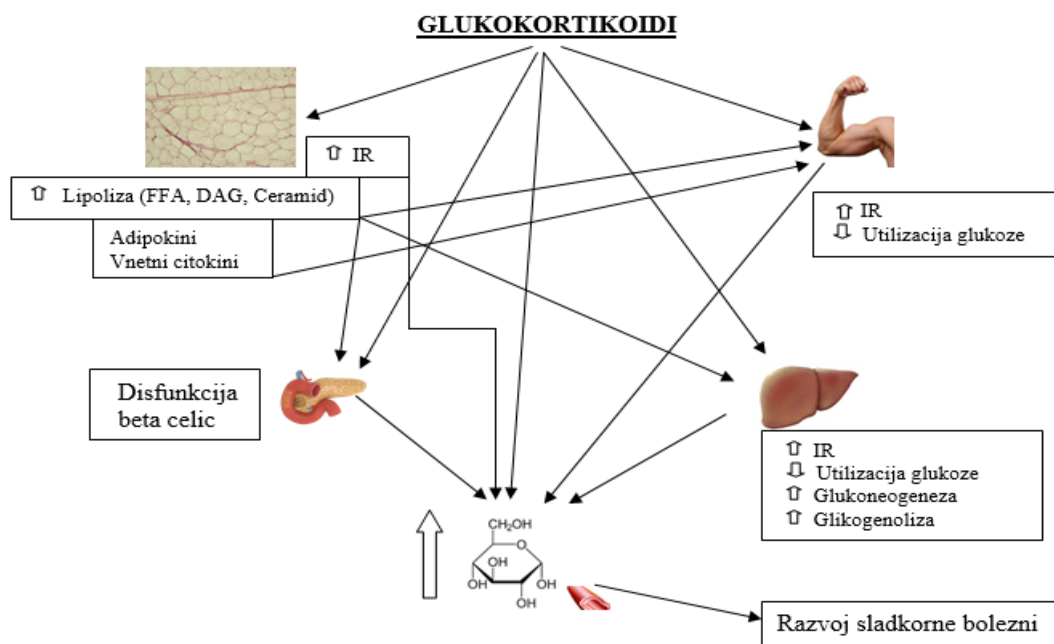
- glukoza v krvi po 8 urah stradanja $\geq 7,0$ mmol/L,
- glukoza v krvi 2 uri po obremenitvi s 75 g glukoze $\geq 11,1$ mmol/L,
- HbA1c $\geq 6,5$ % pri bolnikih s simptomi hiperglikemije (7).

Ob zdravljenju z glukokortikoidi se zviša glikemija v primerjavi z bazalno pri 68 % bolnikov. Novonastalo sladkorno bolezen so v kliničnih raziskavah ugotavljali pri 15 do 55 % bolnikov, pri bolnikih s transplantiranimi organi, ki so steroide prejemali dalj časa, pa pri 17 do 32 % bolnikov (8). Po uvedbi zdravljenja s 40 mg prednisona se najpogosteje pojavi hiperglikemija v 48 urah, zato se priporoča pogosto merjenje glukoze v krvi v tem času. V 50 % se pojavi sladkorna bolezen povzročena s steroidi šele med 2. in 4.tednom zdravljenja z GK (9). Zaradi stopničastega porasta glukoze preko dneva po jutranjem in opoldanskem obroku je pri dolgotrajnejšem zdravljenju z glukokortikoidi priporočljivo spremljati koncentracijo glukoze v kapilarni krvi 2 uri po kosilu, saj bo tako hiperglikemija takoj prepoznana (10).

Določitev HbA1c ne prihaja v poštev pri novonastali hiperglikemiji, lahko pa potrdi že prej obstoječo sladkorno bolezen. Rezultati meritev HbA1c so nezanesljivi pri spremembah življenjske dobe eritrocitov, pri anemijah in po transfuzijah (2).

Mehanizmi delovanja glukokortikoidov

GK delujejo na presnovo po več poteh (Slika 1). Zmanjšajo občutljivost β celic trebušne slinavke na glukozo in sposobnost nastajanja in izločanja insulina, povečujejo odpornost na insulin in zmanjšajo vstop glukoze v mišičje in maščevje, zmanjšajo število transporterjev za glukozo (GLUT-4), zavrejo supresijo proizvodnje glukoze v jetrih, kar vodi v povečano proizvodnjo glukoze (11), inhibirajo gliceroneogenezo, s čemer povečujejo koncentracijo maščobnih kislin, ki dodatno vplivajo na izločanje insulina saj zmanjšajo občutljivost β celic na glukozo (8). Hidrokortizon, prednizon in deksametazon naj bi različno močno vplivali na insulinso odpornost, vendar močnejše z zmanjšanjem vezalne sposobnosti za insulin, kot pa preko zmanjšanja števila receptorjev za insulin (1).



Slika 1. Patofiziologija nastanka s steroidi povzročene sladkorne bolezni (12).

Legenda: IR = inzulinska rezistenca, FFA = proste maščobne kisline, DAG = diacylglycerol

Posledice s steroidi povzročene hiperglikemije

Hiperglikemija ob zdravljenju z glukokortikoidi zelo poslabša prognozo pri bolnikih, saj se podaljša čas zdravljenja osnovne bolezni, poveča se pogostnost okužb, še zlasti pljučnic, glivičnih okužb in tudi seps, zmanjša se učinkovitost zdravljenja malignomov in pospeši njihov potek. Hiperglikemija npr. stimulira proliferacijo levkemičnih celic (posledica povečane utilizacije nukleinskih kislin (12)), zmanjša učinkovitost kemoterapije pri karcinomu dojke. Hiperglikemija za 60 % poveča odstotek zavrnitev pri prejemnikih transplantiranih organov, prognozo pri transplantaciji kostnega mozga poslabša za približno 150%, poveča mortaliteto in tudi poveča letne stroške zdravljenja. Spregledana diagnoza in neustrezno zdravljenje hiperglikemije lahko vodi v nastanek diabetičnega aketotičnega hiperosmolarnega sindroma (DAHS), izrazitejše dnevne spremembe v koncentraciji glukoze pa povečajo tudi incidenco makrovaskularnih zapletov (8).

Zdravljenje

Hiperglikemijo povzročeno z GK je vedno potrebno zdraviti, saj poslabša prognozo osnovne bolezni, zaradi katere so bili uvedeni glukokortikoidi, poveča potrebo po hospitalizacijah, podaljša ležalno dobo, poveča mortaliteto. Cilji zdravljenja so enaki kot pri sladkorni bolezni tipa 2, za uvedbo zdravljenja pa veljajo iste smernice kot za zdravljenje nekritično bolnih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki ne potrebujejo hospitalizacije.

Za zdravljenje hiperglikemije se odločimo, ko preprandialna vrednost glukoze preseže 7,0 mmol/l, postprandialna pa 11,1 mmol/l. Priporočeni ciljni vrednosti zdravljenja sta pod 7,2 mmol/l na tešče in pod 10,0 mmol/L 1 do 2 uri po jedi (13). Pri onkoloških bolnikih je potrebno doseči nižje vrednosti glukoze, pod 6,4 mmol/l pred jedjo in pod 7,8 mmol/l 2 uri po jedi, zaradi česar ti bolniki potrebujejo kontrolne meritve glukoze tudi 2 uri po jedi (2). Podobno nizke vrednosti glukoze so zaželeni pri bolnikih s transplantiranimi organi in drugih imunsko kompromitiranih bolnikih, še zlasti, če imajo vstavljen centralni venski kateter. Slednjim se ob slabem urejanju glikemije zelo poveča število okužb, še zlasti glivičnih (14).

Izbira zdravljenja

Pristop k zdravljenju hiperglikemije mora biti vedno individualiziran. V zdravljenje vsake oblike sladkorne bolezni je smiselno najprej vključiti nefarmakološke ukrepe, saj prehrana in tudi telesna vadba zelo vplivata na vrednosti glukoze po jedi. Žal telesne vadbe bolniki zdravljeni z GK velikokrat niso sposobni.

O učinkovitosti specifičnih zdravljenj z antidiabetičnimi zdravili ni veliko podatkov. Ni prospektivnih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav učinkovitosti posameznih zdravil in tudi ni potrjenih mehanizmov delovanja posameznih antiglikemičnih zdravil ob sočasni uporabi GK. Antidiabetično zdravilo ali več zdravil izbiramo na osnovi ravni glukoze v krvi, vrste glukokortikoida (slika 2), celotnega dnevnega odmerka glukokortikoida in števila dnevnih odmerkov, predvidenega trajanja zdravljenja z GK, načina vnosa, telesne teže, predhodnega zdravljenja sladkorne bolezni, osnovne bolezni, ki zahteva zdravljenje z GK (3).

Zdravljenje s peroralnimi zdravili in GLP-1 receptorski agonisti

Za peroralna zdravila kot dodatek zdravi prehrani in telesni vadbi, ki imata pomemben vpliv na koncentracijo glukoze po jedi, se odločamo, ko je vrednost glukoze v krvi na tešče manjša od 11,1 mmol/l (15), s prehrano in telesno vadbo pa nismo uspeli zadovoljivo urediti glikemije. Možnosti za titracijo peroralnega zdravila so zelo omejene. Učinek večine peroralnih zdravil se le počasi stopnjuje in največkrat ni v skladu s potrebo glede na glikemijo. Zaradi stranskih učinkov je oralna terapija še zlasti zelo omejena pri onkoloških bolnikih (2). Farmakološkega antidiabetičnega zdravljenja ne potrebujejo ambulantni imunsko nekompromitirani bolniki z blago steroidno hiperglikemijo in hospitalni imunsko nekompromitirani bolniki z blago asimptomatsko hiperglikemijo ob načrtovanem nekajdnevem zdravljenju z GK.

Dolgodelujoče sulfonilsečnine so močni spodbujevalci izločanja insulina in posledično povečajo vstop glukoze v periferna tkiva. Njihova slabost je v ozkem terapevtskem oknu z velikim tveganjem za nastanek hipoglikemije, še zlasti ob zdravljenju z jutranjim odmerkom srednje dolgo delujočega steroida. Zdravljenje z gliklazidom je možno pri zdravljenju z več odmerki srednje dolgo delujočega steroida preko dneva, pri zdravljenju z deksametazonom in pri intraartikularni uporabi

glukokortikoidov. Zdravljenje z 12 ur delujočim glikvidonom se je izkazalo za uspešno pri 25 % bolnikov s transplantirano ledvico (3).

Glinidi so prav tako močni spodbujevalci sekrecije insulina, vendar imajo krajše delovanje ($t/2 = 4-6h$) in je ob njihovi uporabi manjše tveganje za hipoglikemijo. V Sloveniji je dostopen repaglinid. Njegovo kratko delovanje omogoča prilagajanje odmerka pred posamičnim obrokom, kar je nujno ob zdravljenju z jutranjim odmerkom srednje dolgo delujočega steroida, ko se potreba po zdravlilu tekom dneva zelo zmanjša. Največkrat bolnik s steroidnim diabetesom potrebuje v primerjavi z jutranjim pol manjši odmerek opoldan, in od opoldanskega pol manjši odmerek pred večerjo, velikokrat pa ga zvečer sploh ne potrebuje. Pri shemi zdravljenja z večkrat dnevno aplikacijo GK se razlike med dnevnimi odmerki repaglinida zmanjšajo (16).

Metformin s svojim delovanjem na odpornost na insulin, predvsem v jetrih, velja za prvo zdravilo izbora pri sladkorni bolezni tipa 2 in ga ne ukinjamo, če je bil uveden, ga pa ne uvajamo pri steroidnem diabetesu. Kontraindikaciji za njegovo uporabo sta hipoksija in ledvična odpoved, ki sta velikokrat prisotni pri osebah, ki potrebujejo steroidno zdravljenje, kontraindikacije za metformin pa so tudi jetrna bolezen, dehidracija, septično stanje in preiskave s kontrastom, po katerih je dovoljena ponovna uvedba metformina ob normalni vrednosti kreatinina šele po 48 urah (2). Oviro za uvedbo predstavljajo še gastrointestinalne težave, ki jih ima ob uvedbi približno 20 % bolnikov. Najpogostejše so nausea, tiščanje v želodcu, diareja, redkeje bruhanje. Metformin poveča še tveganje za nastanek laktatne acidoze in pomanjkanje vitamina B12 (3).

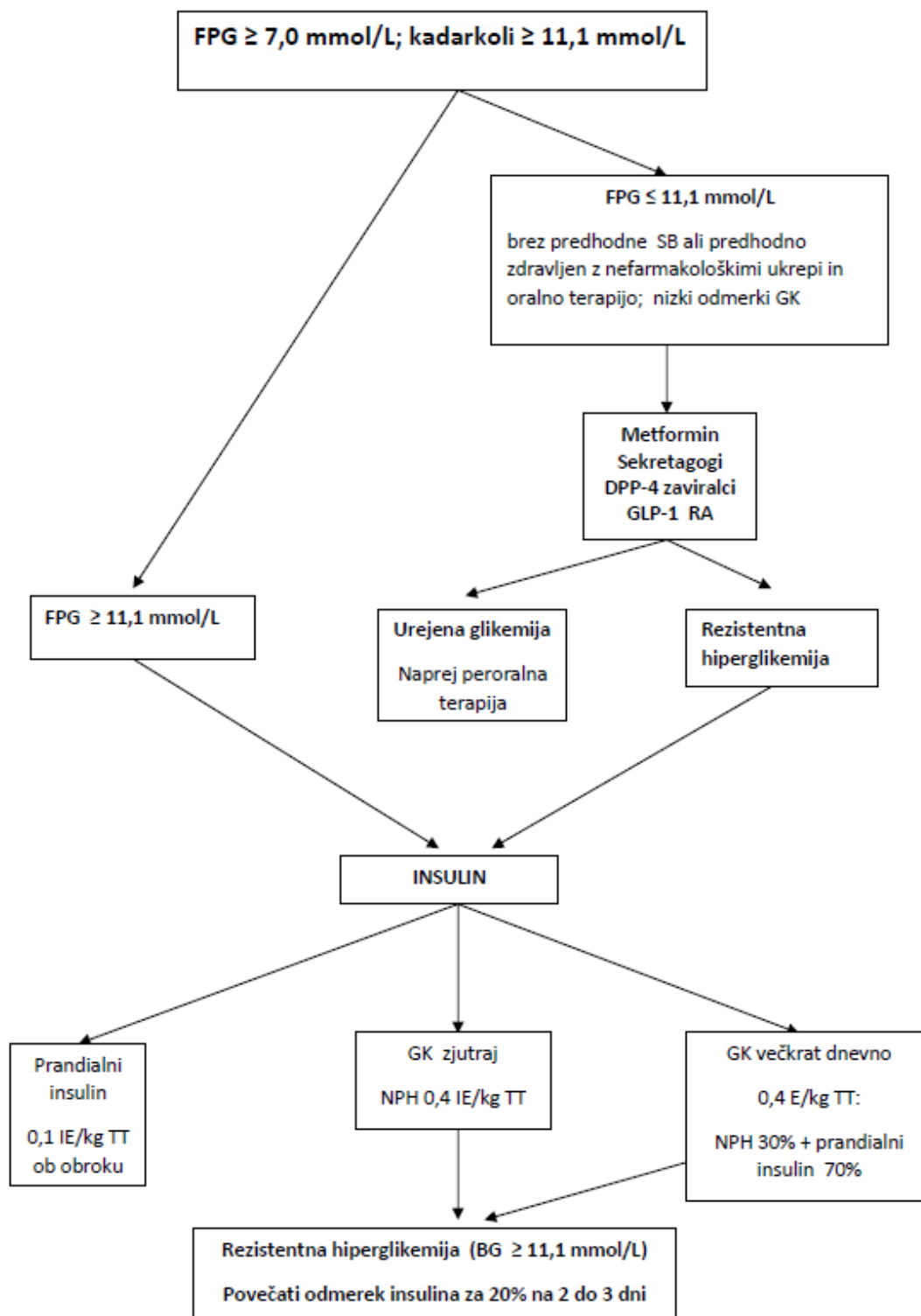
Tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon) kot ligandi PPAR- γ receptorjev povečajo delovanje insulina v mišicah in maščevju, niso pa najboljša izbira za zdravljenje steroidnega diabetesa. S polnim učinkom delujejo šele 14 dni po uvedbi, imajo majhen vpliv na sekrecijo insulina in vrsto stranskih učinkov. Povečajo tveganje za nastanek edemov, popuščanje srca, so lahko hepatotoksični, povečajo tveganja za frakture, še zlasti ob dodatnem osteopeničnem učinku steroidov (17). V Sloveniji jih ni več moč dobiti, jih pa lahko bolniki dobijo v sosednjih državah.

Zdravila z inkretinskim učinkom imajo zagotovo mesto v zdravljenju steroidnega diabetesa, še zlasti ob uporabi srednje dolgo delujočih GK. Spodbujajo sproščanje od glukoze odvisnega insulina, zavirajo sekrecijo glukagona, povečajo vstop glukoze v periferna tkiva, upočasnijo praznjenje želodca, zmanjšajo apetit, povečajo sekrecijo adiponektina, zmanjšajo postprandialno dislipidemijo.

Zaviralci dipeptidil fosfataze 4 (DPP-4) imajo svoje mesto pri dolgotrajnejšem zdravljenju z majhnimi odmerki srednje dolgo delujočega steroida v jutranjem odmerku, saj vplivajo na postprandialno glikemijo in ne delajo hipoglikemij. Klinične raziskave so pokazale, da se pri zdravljenju steroidnega diabetesa z DPP-4 zaviralci zmanjša HbA1c za 24,6 %, glukoza na tešče pa se zniža glede na izhodno vrednost za 32,6 % (3).

Za glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) repeterske agoniste (RA) se odločamo, če potrebujemo močnejši inkretinski učinek. V Sloveniji so na voljo zdravila, ki jih moramo dajati dvakrat dnevno (eksenatid), enkrat dnevno (liksisenatid in liraglutid), imamo pa tudi dalj časa delujoča zdravila kot so eksenatid LA in dulaglutid, ki jih dajemo enkrat tedensko. Po zahtevi zavarovalnice je indikacija za uvedbo GLP-1-RA poleg neurejene glikemije še indeks telesne mase, ki mora biti večji od 30 kg/m². GLP-1 RA delujejo na steroidni diabetes predvsem preko delovanja na alfa celice trebušne slinavke in zavore izločanja glukagona ter upočasnitve praznjenja želodca (18).

SGLT-2 zaviralci delujejo preko ledvičnih tubulov in preprečujejo reabsorbcijo glukoze iz tubulov. Kljub ugodnemu učinku na glikemijo, na sistolični in diastolični krvni tlak, na telesno težo, na srčno žilne zaplete, niso dobili mesta v zdravljenju steroidnega diabetesa. pri bolnikih zdravljenih s steroidi povzročajo dodatno tveganje za genitalne glivične okužbe in okužbo sečil (19).



Slika 2. Algoritem uvedbe zdravljenja z oralnimi antidiabetiki in insulinom (3).

Legenda: FPG = glukoza v plazmi na tešče, BG = glukoza v krvi kadarkoli, GK = glukokortikoidi, TT = telesna teža, NPH = srednje dolgi insulin

Zdravljenje z insulinom

Insulin je zaradi predvidljivega vpliva na glikemijo zdravilo izbora pri večini bolnikov s steroidi povzročene ali poslabšane sladkorne bolezni. Indikacija za uvedbo je vztrajajoča glikemija nad 11,1 mmol/L (3).

Optimalnemu zdravljenju glikemije se najbolj približamo z odmerki kratko delujočega insulina pred glavnimi obroki, ki ga injiciramo podkožno. Pri osebah, ki potrebujejo malice med glavnimi obroki je primernejše zdravljenje s kratkim humanim insulinom (regular), saj bo vplival tudi na hiperglikemijo po malici, je pa potrebno upoštevati, da ga je zaradi počasnega začetka delovanja potrebno injicirati 30 do 45 minut pred glavnim obrokom. Za bolnike, ki uživajo tri glavne obroke, še zlasti, če vsebujejo veliko ogljikovih hidratov, je primernejši kratko delujoči analog (lispro, aspart, glulisine) in se ga običajno injicira le 10 do največ 15 minut pred obrokom. V primeru neješčnosti je potrebno dodajati kratko delujoči insulin preko insulinske črpalke (2) ob vzporedni parenteralni prehrani.

V zdravljenju steroidnega diabetesa se za uvedbo dalj časa delujočega bazalnega insulina z delovanjem preko noči (levemir, glargin, degludek) ne odločamo, še zlasti če je bolnik zdravljen le z jutranjim odmerkom medrola, saj se preko noči koncentracija glukoze niža brez dodatnega zdravljenja. Izjema so lahko bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih je zaradi zmanjšane proizvodnje insulina preko noči povečana proizvodnja glukoze v jetrih. Bazalnega insulina tudi ne ukinjamo pri bolnikih, ki so bili z njim zdravljeni že pred uvedbo glukokortikoidov.

Kako se odločati za višino odmerka insulina?

Ob glikemiji nižji od 11,1 mmol/L izračunamo začetni odmerek kratkodelujočega insulina pred obrokom na osnovi bolnikove telesne teže 0,1 E/kg s ciljem doseči postprandialno glukozo med 7,8 in 10 mmol/L. Če je glukozo v krvi med 11,1 in 16,6 mmol/L se odločimo še za dodatni korekcijski odmerek 0,04 E/kg, če je nad 16,6 mmol/L pa za 0,08 E/kg telesne teže (20).

Zaradi zahtevnosti odrejanja optimalnih odmerkov insulina ob steroidni terapiji, se je smiselno posluževati dodatnih popravljalnih odmerkov kratkega insulina po pravilu 40.

1 IE korekcijskega insulina ob steroidni terapiji pri srednji občutljivosti na inzulin zniža raven glukoze v krvi za približno 40 mg/100 ml (2,2 mmol/l). Če je občutljivost manjša, upoštevamo faktor 30 (1 E zniža glukozo za 1,7 mmol/L), če pa večja, pa faktor 50, kar pomeni da 1 E insulina zniža konc. glukoze v krvi za 2,8 mmol/L.

Izračun popravljalnega odmerka insulina je možen tudi na osnovi postavk glukoze v mg/100 ml po formuli:

zahtevani odmerek insulina = (izmerjena konc.glukoze - ciljna konc.glukoze)/ korekcijski faktor (2).

V vsakem primeru moramo upoštevati uro, ko bolnik prejme glukokortikoid. Če npr. prejme metilprednizolon v jutranjem odmerku, je največja potreba po insulinu ob zajtrku, pri kosilu je že za polovico manjša, najmanjša pa je pred večerjo, ko velikokrat bolnik sploh ne potrebuje insulina.

Žal se pri odrejanju odmerka insulina velikokrat odloča po drsnem pristopu na osnovi vrednosti glukoze pred obrokom: ob visoki vrednosti glukoze pred obrokom velik odmerek insulina, ob majhni vrednosti glukoze majhen odmerek insulina, ob tem pa se ne upošteva učinka insulina v času njegovega delovanja (slika 3). Bolnik, ki je prejel 72 mg metilprednizolona in že isti dan potreboval insulin, zaradi nizke vrednosti glukoze na tešče še dva dni ni prejel jutranjega odmerka insulina, čeprav bi ga moral dobiti že naslednji dan najmanj v višini celodnevnega odmerka insulina prejšnjega dne, tako so nepotrebna nihanja v koncentraciji glukoze prisotna še po 10 dnevih zdravljenja. Ob upoštevanju dinamike glikemije se je v naslednjem tednu pokazala potreba po naslednjih optimalnih odmerkih insulina: zjutraj 24 E, opoldan 10 do 12 E, večerni odmerek pa bi smel biti največ 3 do 4 E, morda pa bi se ga lahko tudi izpustilo. Kazalec ustreznosti večernega odmerka insulina je meritev glukoze 4 ure po injiciranju. Ob visoki koncentraciji steroida je preko dopoldneva malo možnosti za nastanek hipoglikemije, je pa precej večja pod vplivom večernega odmerka insulina, na kar tudi opozarja padec glukoze preko noči (slika 3).

20.3.	✓ zaj.	6,1	24 ^h		zaj.	∅	H
			dop.				
	kos.	13,3	pop.		kos.	∅	
	več.	17,1	noč.		več.	NR	GEJ
21.3.	zaj.	6,6	24 ^h		zaj.	∅	
	✓ kos.	13,2	dop.		kos.	NR	GEJ
	✓ več.	16,6	pop.		več.	NR	GEJ
			noč.	pit pomarančev sok			
22.3.	zaj.	5,6	24 ^h		zaj.	∅	
	✓ kos.	14,7	dop.		kos.	NR	GEJ
	✓ več.	13	pop.		več.	NR	GEJ
			noč.				
23.3.	✓ zaj.	6,9	24 ^h		zaj.	NR	GEJ
			dop.				

Slika 3. Prikaz nepravilnega uvajanja prandialnega insulina (drсна lestvica) ob zdravljenju z 72 mg metilprednizolona zjutraj.

Ob spreminjanju odmerka glukokortikoida, je potrebno vzporedno spreminjati tudi odmerke insulina. Če bolnik ni sposoben ustrezno spreminjati treh odmerkov kratkega insulina pred obroki, lahko te tri odmerke nadomestimo z jutranjim NPH insulinom, ki ima profil delovanja (vrh, trajanje učinka) kot ga imajo prednison, prednisolon in metilprednisolon. Odmerek izračunamo glede na telesno težo 0,4 E/kg (21), ob prevedbi s kratkih insulinov pa kar seštejemo odmerke kratkega analoga pred 3 glavnimi obroki. Ob zdravljenju z NPH insulinom zadošča za preverjanje ustreznosti odmerka meritev glukoze v krvi pred večerjo. Če KS ob NPH insulinu do kosila narašča, v popoldanskem času pa pada, pride v poštev nadomestitev NPH insulina s predpripravljeno 25 ali 30% mešanico insulinov. Z njo lahko nadomestimo tudi več odmerkov kratkega insulina preko dneva, če bolnik potrebuje zjutraj velik odmerek kratkega insulina, opoldan pa bistveno manjšega. Če bolniku ob zdravljenju z insulinsko mešanico raven glukoze do kosila izrazito pade, kar se največkrat zgodi pri daljšem časovnem razmaku med zajtrkom in kosilom, je potrebno bolniku priporočiti dodatno dopoldansko malico in ukinitvev popoldanske. Ustreznost odmerka je prav tako potrebno preveriti z meritvijo glukoze pred večerjo.

Spremembi odmerka glukokortikoida lahko sledimo tudi s spremembo odmerka insulina v pol manjšem odstotku. Ob zvečanju odmerka steroida na primer za 50 %, zvečamo dnevni odmerek insulina za 25 % (4).

NPH insulin pred spanjem v višini 0,1 E/kg telesne teže uvedemo po dveh zaporednih dnevih glukoze na tešče nad 11,1 mmol/L. Če vztraja glikemija med 16,6 mmol/L in 22,2 mmol/L, se odločamo poleg običajnega korekcijskega odmerka še za dodatnega v višini 0,04 E/kg telesne teže, če je glukoza v krvi nad 22,2 mmol/L, pa poleg običajnega še za dodatnega v višini 0,05 E/kg telesne teže. Če je ob zdravljenju z večernim NPH insulinom večje tveganje za nastanek nočne hipoglikemije, ga lahko nadomestimo z glarginom ali levemirjem (20).

Za **dolgodelujoči glargin ali levemir** se včasih odločamo pri zdravljenju z deksametazonom, oziroma pri zdravljenju z več odmerki GK preko dneva, vendar je potrebno upoštevati, da se tudi pri tovrstnem zdravljenju koncentracija glukoze v krvi preko noči lahko prekomerno zniža (5).

Pri bolnikih, predhodno že zdravljenih z insulinom, se ob uvedbi steroidnega zdravljenja priporoča povečanje dnevnega odmerka za 20% (2). Pri hospitaliziranih bolnikih zdravljenimi z visokimi odmerki steroidov je smiselno ob glikemiji nad 22,2 mmol/L uvesti zdravljenje z insulinom s pomočjo infuzijske črpalke, saj je ob velikih odmerkih steroidov zelo težko predvideti potrebo po

insulinu. Pri ambulantnem zdravljenju z velikimi odmerki steroidov je osnova za izračun dnevnega odmerka insulina 0,7 E/ kg telesne teže (3).

V vsakem primeru bolnik s steroidnim diabetesom ob uvedbi zdravljenja hiperglikemije potrebuje dodatno edukacijo in v začetku zdravljenja pogosta kontrolna merjenja glukoze v krvi.

Literatura

1. Hwang L J and Weiss E R. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes MetaB Res Rev*. 2014 Februar; 30 (2): 96-102.
2. Oyer S D, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in patient with cancer. *J Support Oncol*. 2006; 4: 479-483.
3. Tamez-Pérez H E, Quintanilla-Flores D L, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González J G, Tamez-Peña A L. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes* 2015 July 25; 6(8): 1073-1081. ISSN 1948-9358 (online)
4. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006; 12: 358-362 [PMID: 16901792 DOI: 10.4158/ep.12.4.358]
5. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29:2728-9.
6. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:273-9.
7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S64–71.
8. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-7.
9. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavalle-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol. Metab Syndr* 2013;5:18.
10. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015;7:103-6.
11. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39: 81-93.
12. Weiser MA¹, Cabanillas ME, Konopleva M, Thomas DA, Pierce SA, Escalante CP, Kantarjian HM, O'Brien SM. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/ methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer*. 2004 Mar 15;100(6):1179-85.
13. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S120-7.
14. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem.. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):180-189. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.180.
15. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 631-645 [PMID: 9314019 DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70271-1]
16. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6: 9-20 [PMID: 24103089 DOI: 10.1111/1753-0407.12090]
17. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 87-96 [PMID: 12213349 DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00127-4]
18. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2011; 34: 412–417.
19. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes* 2014; 4: e143 [PMID: 25365416 DOI: 10.1038/nutd.2014.40]
20. Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003; 30: 593-605 [PMID: 14692203 DOI: 10.1016/s0095-4543(03)00038-1]
21. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011; 17: 249-260 [PMID: 21041168 DOI: 10.4158/EP10220.RA]