

Акромегалија

Акромегалија представља клинички синдром који се карактерише нарушеним соматским растом и пропорцијама, а у чијој основи је неконтролисана секреција хормона раста (ГХ) и, последично, инсулину сличног фактора раста 1 (ИГФ-1). Питуитарни аденоми који секретују ГХ представљају етиолошки фактор у 95% случајева и чине око 60% свих питуитарних аденома. У мањем броју случајева, различити екстрапитуитарни поремећаји могу бити узрочници прекомерне секреције ГХ где разликујемо оне у којима је неконтролисано или ектопично лучење рилизинг-хормона за хормон раста (ГХРХ) са следственим повишеним нивоима ГХ, и оне код којих је лучење самог ГХ ектопично или јатрогено узроковано. Без обзира на етиологију, ово обољење се карактерише повишеним серумским нивоима ГХ и ИГФ-1, а клиничке манифестације могу бити последица самих ефеката ГХ и/или ИГФ-1 на циљна ткива, али и компресивних ефеката питуитарне масе. Као последица хиперсоматотропизма код ових особа долази до ексцесивног раста свих меких ткива укључујући и висцералне органе, до увећања акри и мускулоскелетних промена, као и низа метаболичких поремећаја: поремећај метаболизма глукозе и липида, репродуктивних сметњи, поремећаја метаболизма витамина Д, повишених нивоа алдостерона и сниженог нивоа тироксин везујућег глобулина. Код појединих болесника са флоридним фенотипом повећана је преваленца остеоартритиса и полипозе колона. Такође, акромегалија може да се јави у склопу синдрома мултипле ендокрине неоплазије. Повећана стопа морталитета је у највећем броју случајева удружена са кардиоваскуларним, цереброваскуларним и респираторним компликацијама које прате ово обољење. Први корак у постављању дијагнозе код особа са карактеристичним клиничким аспектом јесу биохемијске анализе, односно мерење серумских нивоа ИГФ-1 и ГХ. Трудноћа и пубертет су удружени са повишеним нивоима ИГФ-1, међутим, његове концентрације изнад референтних вредности код негравидних, одраслих особа су високо специфичне за акромегалију. Повишене базалне вредности ГХ буде сумњу на његову хиперсекрецију, али су због пулсатилне природе секреције неопходни су допунски, динамски тестови. Златни стандард међу њима представља ОГТТ којим се у случају акромегалије не изазива адекватна супресија серумских нивоа ГХ. Након што је утврђена аутономна секреција ГХ, магнетна резонанца хипофизе са контрастом има за циљ да разјасни етиологију. С обзиром да се терапијски приступ значајно разликује у случају питуитарне и

екстрапитуитарне акромегалије, постављање дијагнозе хиперсекреције ГХ са диференцијацијом етиолошког узрочника је од изузетног значаја. У случају одсуства патолошких промена аденохипофизе поставља се сумња на екстрапитуитарну акромегалију. Мерење нивоа ГХРХ указује да ли постоји његово прекомерно лучење као основа повишеног ГХ, а допунска радиолошка дијагностика може да расветли да ли је ГХРХ хипоталамусног или ектопичног, периферног порекла, или да помогне у идентификацији примарног ишодишта ектопичне ГХ секреције. Терапија акромегалије може бити хируршка, радијациона и медикаментозна, а одлука о модалитету лечења захтева индивидуализацију. Циљ лечења акромегалије јесте смањене морбидитета и морталитета ових особа путем супресије секреције ГХ и ИГФ-1, као и спречавања дугорочних последица хиперсоматотропизма, а одговор на терапију се процењује на основу серумског нивоа ИГФ-1. У случају добро дефинисаних питуитарних тумора без екстраселарне пропагације терапија избора јесте хируршко лечење уз поштеду преосталог, здравог ткива аденохипофизе у циљу очувања преосталих тропних функција, увек када је то могуће. Трансфеноидна хируршка ресекција са минимално инвазивном ендоскопском техником је техника избора. У 10% случајева доводи до настанка ирверзибилног хипопитуитаризма, док су ређе компликације дијабетес инсипидус, цереброваскуларна крварења, менингитис и "емпту селла" синдром. Радијациона терапија може да се користи као примарна или адјуванта терапија у акромегалији, док стереотаксична радиохирургија представља посебно прецизну терапијску процедуре нарочито корисну за лечење микроаденома (<1цм). У првом случају се последични хипопитуитаризам јавља у 50% случајева, док се ретко јављају компликације у виду хеморагије, парализе кранијалних нерава, некроза тумора са хеморагијом и друге. У случају стереотаксичне радиохирургије, 5-30% пацијената развије смањену функцију хипофизе у периоду од 5 година, док су друге компликације ретке. Када је у питању медикаментозно лечење, у клиничкој пракси је доступно неколико препарата. Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид) омогућавају биохемијску контролу болести са нешто већим успехом у поређењу са хируршким и радиотерапијом (у 60% случајева), њихово дејство наступа брзо и примењено се у једној недељној дози. Допамински агонисти (бромокриптин, каберголин) инхибишу секрецију ГХ код трећине болесника и могу да се користе као примарна или адјувантна терапија. Антагонисти ГХ рецептора (пегвисомант) у свакодневној дози од 20мг доводи до нормализације нивоа ИГФ-1 у преко 90% случајева и резултују дозно зависним смањењем отока меких ткива. Код болесника

резистентних на соматостатинске аналоге може да се користи као адјувантна терапија. У малом броју случајева је описан пораст туморске масе код пацијената који примају пегвисомант, те је неопходно периодично радити МРИ у склопу праћења ових пацијената. У клиничкој пракси су аналози соматостатина најчешће лекови првог избора. У случају парцијалног одговора на терапију у обзир долази повећање дозе или смањење интервала између доза, али и комбинација било која два лека из две различите групе наведених медикамената. У случају да се након иницијалног увођења аналога соматостатина не постиже терапијски одговор, препоручује се замена истог пегвисомантом. Ексцизија или функционална аблација тумора који врши ектопичну секрецију као и патохистолошка потврда експресије гена за ГХРХ или ГХ препоручује се у случају ектопичне секреције ГХРХ или ГХ. Код свих пацијената, без обзира на модалитет лечења, неопходно је третирати пратеће метаболичке и друге поремећаје у циљу продужавања животног века али и побољшања квалитета живота. У случају успешног лечења, долази до нормализације серумских нивоа ГХ и ИГФ-1.

Селен у болестима штитасте жлезде

Селен се у природи налази у облику селенита који се налази у земљишту, док се у биљкама и животињама налази у облику органских форми, то јест селенометионина и селеноцистеина. Биљке се високим садржајем селена су воће, семенке, бразилски орах и друге. Дневни унос селена варира у зависности од географског подручја на ком се узгајају билјке које се користе у исхрани. Србија је подручје са ниском концентрацијом селена у земљишту. Унос прекомерних количина селена може имати токсичне ефекте, али се зна да је органски селен мање токсичан и да интравенска примена око 500 микрограма селена на дан, или перорална примена 400 микрограма селена није токсична. Тек узимање 1000 микрограма селена током годину дана доводи до токсичних ефеката.

Обољења штитасте жлезде повезана са нивоом селена су аутоимуни тироидитиси, увећање волумена жлезде, Грејвсова болест, повећана производња антитироидних антитела и карциноми штитасте жлезде.

Селен се помиње као суплемент са повољним ефектом на функцију штитасте жлезде већ годинама, али према анкети спроведеној од стране Европског тироидног удружења, две трећине ендокринолога га не користе у својој клиничкој пракси. Они који га користе, најчешће га предлажу код еутироидних особа са Хашимотовим тироидитисом у циљу смањења нивоа аутоантитела.

Статус селена је испитиван у Кини на 6152 испитаника и показано је да код особа са нижим нивоом селена у коси чешће постоји хипотиреоидизам и аутоимуни тироидитис.

Леонидас Дунтас је у својим истраживањима показао да код болесника код којих се укључи терапија селеном, поред терапије левотироксином, долази до већег пада нивоа антитела на тироидну пероксидазу у односу на монотерапију левотироксином. Даља истраживања потврђују ефекат селена на смањенје анти tiroидних антитела. Међутим, постоје и подаци који говоре у прилог томе да се код болесника са субклиничким хипотиреоидизмом може очекивати у 3% случајева постизање еутиреозног статуса, док се код болесника који су користили 83 микрограма селена еутиреозно стање постигло у 30% случајева. То је потврђено и у истраживању Ху и сарадника, како за смањење нивоа антитела на тироидну пероксидазу и тиреоглобулин, тако и на смањење тиреотропина. Ови ефекти су били израженији код болесника са нижим нивоима селена у организму.

Грејвсова болест је још једна од аутоimunих болести штитасте жлезде, која настаје стимулацијом ТСХ рецептора посредством антитела на ТСХ рецептор, што доводи до повећане производње и ослобађања тироидних хормона.

Укључивање селена у терапију заједно са тиреосупресивима има ефекат на брже постизање еутиреозног стања, то јест на бржу нормализацију нивоа тироксина. Постоји и ефекат на ниво ТСХ рецепторских антитела али се овај ефекат губи након 9 месеци терапије.

За сада се не може извести свеобухватан закључак о користи селена у терапији Грејвсове болести, али оно то је остало као питање је да ли базални ниво селена утиче на одговор током терапије, с обзиром да су такви подаци познати код Хашимотовог

тироидитиса, а да у истраживањима у вези селена и Грејвсове болести ниво селена често није ни мерен.