

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar Ćurić

**Analiza komorbiditeta u pacijenata
s akromegalijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes, pod vodstvom doc.dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

KORIŠTENE KRATICE:

GH - hormon rasta

IGF-I - inzulinu sličan faktor rasta-I

PRL - prolaktin

ACTH - adrenokortikotropni hormon

TSH - tireostimulirajući hormon

GHRH - hormon koji oslobađa hormon rasta

MEN 1 - multipla endokrina neoplazija tip 1

SST - somatostatin

SSTR - receptor za somatostatin

GPCR - G protein-coupled receptor

STAT - signal transducer and activator of transcription

SCh - SH2-containing collagen-related proteins

IRS - insulin receptor substrate

OSA - opstruktivna sleep apneja

APC - adenomatous polyposis coli

KRAS - Kristen rat sarcoma viral oncogene

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

MR - magnetska rezonanca

OGTT - oralni glukoza tolerans test

CT - kompjuterizirana tomografija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
1.1. Definicija akromegalije.....	1
1.2. Epidemiologija	1
1.3. Etiologija.....	2
1.4. Patogeneza	3
1.5. Klinička slika.....	6
1.6. Komorbiditeti	8
1.6.1 Benigne i maligne tvorbe vezane uz akromegaliju	8
1.6.2. Dijabetes mellitus tip II	9
1.6.3. Opstruktivna sleep apneja.....	9
1.6.4. Kardiovaskularne bolesti u akromegaliji	10
1.6.5 Atropatija	12
1.6.6. Poremećaji štitne žlijezde.....	13
1.6.7. Retinopatija	13
1.6.8. Dermatološke promjene	14
1.7. Diferencijalna dijagnoza	15
1.8. Dijagnostika.....	15
1.9. Liječenje	17
1.9.1. Kirurgija	17
1.9.2 Medikamentozna terapija	18
1.9.3. Radioterapija	20
1.9.4. Stereotaktička radiokirurgija	21
2. CILJ RADA	22
3. ISPITANICI I METODE	23
4. REZULTATI	25
5. RASPRAVA	39
6. ZAKLJUČAK.....	43

7. ZAHVALE	44
8. LITERATURA.....	45
9. ŽIVOTOPIS	48

SAŽETAK

Analiza komorbiditeta u pacijenata s akromegalijom

Petar Ćurić

Akromegalija je rijetka i kronična bolest koja nastaje kao posljedica prekomjernog lučenja hormona rasta. Zahvaća populaciju srednje životne dobi čije su epifizne ploče kostiju zatvorene. U podlozi se najčešće nalazi tumor hipofize makroadenom (>10mm) ili mikroadenom (<10mm) koji pretjerano izlučuje hormon rasta. Klinička slika može dugo ostati neprepoznata te se ispoljiti tek nakon 10 i više godina. Pacijenti se najčešće prezentiraju povećanjem šaka i stopala, zadebljanjem mekog tkiva ruku, kraniofacijalnim promjenama, te brojnim komorbiditetima od kojih su najznačajniji hipertenzija, opstruktivna sleep apneja, dijabetes mellitus tip II, artropatija te benigne i maligne tvorbe na crijevima i štitnoj žlijezdi. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, oralnog glukoza tolerans testa, laboratorijskih nalaza vrijednosti hormona rasta i inzulinu sličnog faktora rasta-I, te slikovnim metodama. Zlatni standard u liječenju je transsfenoidalna operacija, a ostali modaliteti su medikamentna i radioterapija.

Prethodna istraživanja su pokazala da hipertenzija, dijabetes mellitus tip II, hiperlipidemija, opstruktivna sleep apneja, artropatija, benigne i maligne promjene probavnog sustava i štitnjače spadaju u najzastupljenije komorbiditete. Cilj ovog rada bio je retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije oboljelih od akromegalije ustanoviti učestalost i pojavnost komorbiditeta.

Primjenom brojnih dijagnostičkih metoda ispostavilo se da najučestaliji komorbiditeti su benigne i maligne promjene štitnjače (72,7%) opstruktivna sleep apneja (61,9%), hipertenzija (61%), smetnje vida (41,2%) polipi debelog crijeva (40,8%) dijabetes mellitus tip II (33,1%), hiperlipidemija (21,3%), što se podudara sa otprije opisanim rezultatima.

Ključne riječi: akromegalija, komorbiditeti, dijagnostika

SUMMARY

Analysis of comorbidity in patients with acromegaly

Petar Ćurić

Acromegaly is a rare and chronic disease that arises as a result of excessive growth hormone hypersecretion. It affects middle aged population in which growth plate has already been closed. The most common cause is pituitary gland tumor either macroadenoma (>10mm) or microadenoma (<10mm) which excessively excrete growth hormone. Signs and symptoms are usually unrecognized even for ten years or more. Patients most commonly present with hand and feet enlargement, soft tissue thickening of hands, craniofacial changes, and various comorbidities such as hypertension, obstructive sleep apnoea, diabetes mellitus type II, arthropathy and benign and malignant formations in gut and thyroid gland. Diagnosis is based on thorough medical history and physical examination, oral glucose tolerance test, laboratory findings of excessive growth hormone, insulin-like growth factor I and radiological imaging. Transsphenoidal surgery is golden standard in treating patients suffering from acromegaly, other methods of treatment are with medications and radiotherapy.

Previous research showed that hypertension, diabetes mellitus type II, hyperlipidemia, obstructive sleep apnoea, arthropathy, benign and malignant formations in gut and thyroid gland, are the most common comorbidities. The aim of this paper was to retrospectively analyse medical history and determine frequency and occurrence of comorbidities in patients affected with acromegaly.

The results showed that most common comorbidities are benign and malignant changes of thyroid gland (72,7%), obstructive sleep apnoea (61,9%), hypertension (61%), visual impairment (41,2%), colon polyps (40,8%), diabetes mellitus type II (33,1%), hyperlipidemia (21,3%) which coincides with previous research.

Key words: acromegaly, comorbidities, diagnostic

1. UVOD

1.1. Definicija akromegalije

Akromegalija je rijetka, stečena i kronična bolest. Javlja se u osoba srednje životne dobi, kao posljedica pretjeranog lučenja hormona rasta (GH). Tumor hipofize, makroadenom, najčešći je uzrok pretjerane sekrecije hormona rasta. GH potiče oslobađanje insulin-like growth factor-I (IGF-I) koji dovodi do razvoja kliničke slike akromegalije. Somatske promjene najčešće zahvaćaju ekstremitete, pa od tuda i potječe sam naziv akromegalije koji dolazi od grčke riječi " akros" što znači ekstremitet i "megas" što znači velik, ali zahvaćaju i unutarnje organe. Uz akromegaliju potrebno je definirati i gigantizam. Obije bolesti imaju sličnu genezu, razlika je u tome što se gigantizam javlja prije zatvaranja epifiznih ploča, a akromegalija nakon zatvaranja epifiznih ploča (1,2).

1.2. Epidemiologija

Akromegalija spada u skupinu rijetkih bolesti. Godišnja incidencija u svijetu iznosi 0.2 do 1.1 na 100 000 stanovnika, dok prevalencija iznosi 2.8 do 13.7 na 100 000 stanovnika. Najčešće se javlja u petom desetljeću života između 40.7 do 47. godine, a ako gledamo spol, kod muškaraca između 36.5 do 48.5, a žena 36. do 58. godine života (1).

1.3. Etiologija

Tumori hipofize u većini slučajeva su benigne tvorbe koje čine 10 % svih intrakranijalnih neoplazmi. Prema veličini dijelimo ih na mikroadenome koji čine tumore manje od jedan centimetar u promjeru i makroadenome koji čine tumore veće od jedan centimetar u promjeru. Makroadenomi i mikroadenomu su u pravilu benigne tvorbe, iako kada postanu lokalno invazivni, što podrazumijeva širenje izvan turskog sedla i razaranje okolnih struktura, teško ih je razlučiti od karcinoma. Glavne razlike između lokalno invazivnog adenoma i karcinoma su u tome što karcinom je iznimno rijedak, agresivno invazivan, te ima mogućnost metastaziranja. Osim po veličini, tumori hipofize se mogu podijeliti i po funkcionalnosti. Funkcionalni tumori su oni koji luče hormone, a nefunkcionalni oni koji ih ne luče. Funkcionalni tumori najčešće luče prolaktin (PRL), hormon rasta te adrenokortikotropni hormon (ACTH) (2).

Najčešći uzročnik akromegalije je tumor hipofize građen od stanica koje izlučuju hormon rasta, somatotropni adenom. Nekolicina ostalih tumora hipofize, također uzrokuju povećano lučenje hormona rasta, ali i prolaktina kao što su miješani mammosomatotropni adenom i acidofilni tumor zametnih stanica. Miješani plurihormonalni tumor hipofize također luči hormon rasta, te uz njega ACTH i tiroidni stimulirajući hormon (TSH). Tumori hipotalamusa, koristol, neurinom i ganglioneurom, te bronhalni i abdominalni karcinoid povezani su sa hiperprodukcijom hormona koji oslobađa hormon rasta (GHRH), koji pak stimulira lučenje GH i dovodi do kliničke slike akromegalije. Iznimno ekstrapituitarni tumori kao sitnostanični karcinom pluća, medularni karcinom štitnjače, rak gušterače te limfom mogu lučiti GH. McCune-Albright sindrom i multipla endokrina neoplazija tip 1 (MEN1) mogu dovesti do hipersekrecije hormona rasta (3).

1.4. Patogeneza

Hormon rasta je peptidni hormon kojeg luče somatotropne stanice prednjeg režnja hipofize. Transkripcijski faktori PROP1 i POU1F1 uvjetuju diferencijaciju i razvoj somatotropnih stanica koje naposljetku čine 50% svih stanica prednjeg režnja hipofize. Također ti transkripcijski faktori predisponiraju somatotropne stanice za lučenje hormona rasta. Grupa gena koja se nalazi na kromosomu 17q22 kodiraju za hormon rasta, ali i njemu slične peptide kao što su placentalna varijanta ljudskog hormona rasta, placentalni laktogen i prolaktin. Postoje dvije izoforme hormona rasta, glavna je 22kDa GH, a druga koja ima podjednaku biološku aktivnost je ona od 20 kDa (4,5).

Sekrecija hormona rasta pokazuje i dobne i dnevne varijacije. Dobnu varijaciju lučenja hormona rasta je jednostavno za shvatiti. Djeca brzo rastu i razvijaju se, pa su im i potrebe sa hormonom rasta veće. Vrhunac lučenja je u pubertetu, što omogućava zamah rasta i razvoja. U odrasloj dobi razina hormona rasta se počinje spuštati kako organizam stari. Dnevna varijacija podrazumijeva pulsatilno lučenje hormona rasta. Drugim riječima, razine hormona rasta u krvi neće biti jednake tijekom dana. Razine su najviše prvih nekoliko sati nakon nastupa sna (4,5).

Sekrecija i lučenje regulirani su od strane centara nadređenih hipofizi i perifernih čimbenika. Hipotalamički hormon koji oslobađa hormon rasta, grelin, somatostatin, estrogen, glukokortikoidi i određeni neurotransmitori imaju ulogu u kontroli hormona rasta. GHRH izlučuje predominantno arkuatna jezgra hipotalamusa, te putem neuralnih završetaka ulazi u portalni sistem adenohipofize. Vezanjem za

površinske receptore somatotropnih stanica dovodi do aktivacije signalnih putova koji potiču sintezu i sekreciju GH. Ghrelin je hormon kojeg predominantno produciraju endokrine stanice fundusa želuca, te djeluje kao sekretagog GH. Dva su načina djelovanja ghrelina na sintezu i lučenje hormona rasta. Primarno djelovanje je na nukleus arkuatus i stimulaciju sekrecije GHRH, a sekundarno je direktno djelovanje na somatotropne stanice, putem ghrelinskog sekretagognog receptora Ia.

Neurotransmitori poput dopamina i serotonina potiču produkciju hormona rasta. Stres, vježbanje, hipoglikemija i prehrana bogata proteinima također stimuliraju produkciju hormona rasta. Somatostatin (SST) je peptidni hormon koji inhibira produkciju i lučenje hormona rasta. Postoje dvije aktivne forme koje se dobiju alternativnim splicingom od jednog polipeptida, a to su SST-28 i SST-14.

Somatostatin se producira na više mjesta u organizmu. Produciraju ga periventrikularna i ventromedijalna jezgra hipotalamusa, ali i neki drugi dijelovi centralnog živčanog sustava kao hipokampus i nukleus arkuatus. Delta stanice probavnog sustava koje se nalaze primarno u gušterači, antrumu pilorusa i duodenumu, također izlučuju somatostatin. Primarno djelovanje je na somatostatinske receptore (SSTR), SSTR-2 i SSTR-5 koji pripadaju obitelji G protein-coupled receptora (GPCR), čijom aktivacijom dolazi do indukcije signalnog puta koji smanjuje produkciju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP-a), te time inhibira lučenje i produkciju hormona rasta. Povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, agonisti beta-adrenergičkih receptora kao i sam hormon rasta inhibiraju produkciju hormona rasta (4,5).

Receptor hormona rasta pripada skupini citokinskih receptora koji su ubikvintarni, a najviše ih je u jetrima, mišićima i masnom tkivu. Receptor sadrži ekstracelularnu komponentu na koju se veže hormon rasta i intracelularnu

komponentu na koju su vezane Janus kinaze. Vezanjem hormona rasta za receptor dolazi do unutarnje rotacije i približavanja dviju domena receptora i autofosforilacije Janus kinaza i daljnje transdukcije signalnog puta u vidu kaskadne fosforilacije signal transducer and activator of transcription (STAT) proteina, ali i drugih kao što su SH2-containing collagen-related proteins (SCh) i insulin receptor substrate (IRS). Konačan rezultat aktivacije receptora ovisit će o tome koji su signalni putovi u stanici pokrenuti. Najvažniji je upravo fosforilacija STAT proteina koja će u konačnici rezultirati produkcijom IGF-I (5).

Hormon rasta može imati direktan učinak na tkiva, međutim većina njegovog djelovanja odvija se preko medijatora, polipeptida IGF-I. Koncentracija IGF-I ovisi o dobi, pri rođenju razine su niske, te progresivno rastu da bi svoj maksimum dosegule za vrijeme puberteta. Drastično smanjenje koncentracije javlja se u drugom i trećem desetljeću život. Starenjem razine IGF-I još dodatno se smanjuju. 80% ukupnog IGF-I izlučuje jetra te on ima uglavnom endokrinu ulogu, a ostatak kosti, mišići, bubrezi, ali i sama hipofiza te u navedenim organima ima predominantno parakrinu ulogu, na poticaj hormona rasta. Jetra također izlučuje i proteine koji vežu IGF-I, a od posebnog je značaja IGF-binding protein 3 jer se stvara u najvećim količinama. Vezanjem IGF-I za navedene proteine nosače, omogućuje se transport, ali i aktivnost IGF-I, jer postoje domene na receptoru koje specifično vežu transportne proteine. Receptori koji vežu IGF-I su ubikvintarni tirozin kinazni receptori čijom aktivacijom dolazi do induciranja ATK signalnog puta koji promovira proliferaciju i rast stanica, također sprječava programiranu staničnu smrt. Primarna funkcija IGF-I je stimulacija rasta i to svih stanica tijela, te uzrokuje rast cijelog tijela. Ponaša se kao anabolič jer promovira rast. IGF-I ima utjecaj i na metaboličke funkcije, potiče sintezu proteina u tijelu te usporava njihovu razgradnju. Utilizira masti, te povećava razinu

slobodnih masnih kiselina u tijelu. Budući da ima sličan učinak inzulinu, može dovesti do sniženja koncentracije glukoze u krvi, ali i poboljšati osjetljivost receptora na inzulin, posebno u oboljelih od dijabetesa tipa II. Ima utjecaj i na bubrege, povećava filtraciju, ali i na kosti u kojima ubrzava mineralizaciju. Značajna uloga IGF-I je ta da negativnom povratnom spregom regulira lučenje hormona rasta (5,6).

1.5. Klinička slika

Simptomi i znakovi akromegalije javljaju se nakon što su se epifizne ploče kostiju zatvorile, a prisutno je pretjerano lučenje hormona rasta. Ukoliko se epifizne ploče nisu zatvorile, a postoji pretjerano lučenje hormona rasta pacijenti, obično djeca do i u toku puberteta prezentirat će se gigantizmom. Podmuklo i tiho, simptomi i znakovi mogu se razvijati i više od deset godina prije nego što se pacijent javi liječniku. Prvi znakovi koji se mogu javiti jesu zadebljanje prstiju, zadebljanje mekih tkiva i naposljetku pretjerano znojenje ruku, pa se pacijenti često žale da im vjenčani prsten postaje premali, a za liječnika indikativno može biti i samo rukovanje, jer može osjetiti mokri, gnjecavi stisak ruke. Nadalje stopala se mogu povećati u širinu, što će natjerati pacijenta da kupuje cipele većeg broja. Lice poprima grublje crte budući da se kosti i sinusi povećavaju. Do izražaja dolaze supraorbitalni lukovi, kao i povećanje baze nosa. Nazolabijalna brazda se zadeblja kao i usne. Donja čeljust prominira prema naprijed što dovodi do prognatizma i malokluzije. Razmak među zubima postaje sve očitiji. Pacijenti često takve promjene pripisuju starosti, što je jedan od razloga zašto se ne javljaju liječniku. Jedan od alata koji liječniku mogu pomoći ukoliko se postavi sumnja na akromegaliju, a na temelju promjena lica jesu prijašnje fotografije pomoću kojih je moguće vidjeti razvoj promjena. Pacijenti se mogu žaliti i

na glavobolju i na ispade vidnog polja i to najčešće u vidu bitemporalne hemianopsije. Najčešće te smetnje su posljedica lokalnog destruktivnog djelovanja samog tumora. Mogu se pojaviti razne promjene na koži, zadebljanja kože, cistične akne, akantosis nigricans. Hipertrofija mekih tkiva može dovesti do makroglosije, pa u nekim slučajevima pacijenti ne mogu zatvoriti usta, sindroma karpalnog kanala zbog pritiska na n. medianus, zadebljanja faringealnog i laringealnog tkiva, što može dovesti do povećanja dubine glasa, otežane intubacije, ali i opstruktivne sleep apneje (OSA). Pacijenti se mogu žaliti na povećanje tjelesne mase, ali uglavnom zbog hipertrofije muskulature i kosti. Trećina pacijenata može razviti i dijabetes mellitus. Hormon rasta i IGF-I djeluju i na unutarnje organe te uzrokuju njihovo povećanje. U gotovo 50% pacijenata javlja se hipertenzija, a kardiomegalija je također česta i gotovo 10% pacijenata ima dilatiran lijevi ventrikul i smanjenu ejijsku frakciju. Dolazi i do povećanja crijeva, a vrlo čest nalaz na endoskopiji su polipi. Pacijenti se mogu žaliti na bolove u kostima, a to može biti posljedica degenerativnog artritisa ili artralgija koji se često javljaju uz akromegaliju. Rijetko dolazi do simptoma i znakova hipogonadizma, najčešće se javljaju ukoliko su u podlozi miješani tumori koji osim hormona rasta izlučuju još i prolaktin. Žene se često žale na iregularne menstruacije ili amenoreju i snižen libido, a muškarci na erektilnu disfunkciju i također snižen libido. Sekundarni hipotiroidizam i hipoadrenalizam su rijetki (7).

1.6. Komorbiditeti

1.6.1 Benigne i maligne tvorbe vezane uz akromegaliju

Pacijenti koji boluju od akromegalije, a posebno oni kojima se dijagnoza ne postavi na vrijeme imaju veliku šansu za oboljenje od neke vrste benigne ili maligne neoplazije. Probavni sustav je vrlo često mjesto nastanka i benignih i malignih tvorbi. Potvrđeno je da povišena razina IGF-I, mutacija adenomatous polyposis coli (APC) gena i aktivacija Kristen rat sarcoma viral oncogene (KRAS) uz posljedičnu deaktivaciju tumorsupresorskog gena p53 dovode do razvoja neoplazija. Konkretno povišene koncentracije IGF-I vezano je uz razvoj polipa i adenoma, dok se adenokarciomi razvijaju deaktivacijom p-53 tumorsupresorskog gena. Povećane koncentracije GH i IGF-I dovode i do 60 puta većeg rizika za nastanak dobro diferenciranih karcinoma štitne žlijezde. Brojne promjene na koži, razne dermatoze, epidermalne ciste, lentiginozni plakovi mogu se povezati s povišenom koncentracijom hormona rasta. Gotovo 45% svih pacijenata s akromegalijom prezentira se kožnim papilomima i fibroepitelnim cistama. Sumnjalo se da oboljeli od akromegalije češće imaju zadovoljene dijagnostičke kriterije za dijagnozu MEN-1, međutim genetska istraživanja opovrgnula su tu teoriju (8).

1.6.2. Dijabetes mellitus tip II

Smanjena tolerancija glukoze i u konačnici razvoj dijabetesa mellitusa tip II vrlo je česta pojava u oboljelih od akromegalije s prevalencijom između 19% i 56%, ovisno o populaciji koja se promatra. Hormon rasta djeluje antagonistički na inzulin, te se smanjuje ulazak glukoze u stanice, što rezultira hiperglikemijom. Poticanjem glukoneogeneze te inhibicijom aktivnosti mišićne glikogen sintaze, dodatno se povećava razina glukoze u krvi. Dokazano je da pozitivna obiteljska anamneza, povećana koncentracija hormona rasta, posebno 20 puta veća, dob i duže trajanje bolesti pogoduju nastanku dijabetesa u oboljelih (9,10).

1.6.3. Opstruktivna sleep apneja

Opstruktivna sleep apneja u pacijenata s akromegalijom je vrlo česta, te se ispoljava u čak 30% i više. Neka istraživanja pokazuju da oboljeli imaju 8-30 puta veću šansu za razvoj OSA-e, u odnosu na zdravu populaciju. Primarni razlog nastanka su cervikofacijalne malformacije uzrokovane povećanom koncentracijom GH. Najznačajnija malformacija koja doprinosi nastanku je vertikalno povećanje mandibule koje za posljedicu ima dorzokaudalnu rotaciju i posljedičnu opstrukciju farinksa. Smatra se da i samo zadebljanje laringealnog i faringealnog tkiva doprinosi nastanku OSA-e, međutim nisu uspješno dokazane koncentracije GH i IGF-I koje bi se mogle izravno povezati s hipertrofijom mekih tkiva. Pacijenti se obično žale da ne spavaju dobro, što je posljedica apnoičnih epizoda koje ih bude iz sna u borbi za kisik. Jutarnje glavobolje, manjak koncentracije, nagle promjene raspoloženja i utonuće u san momentalno pri sjedanju i opuštanju danju, posljedica su stalne

isprekidanosti sna. Partneri pacijenata mogu se žaliti na izuzetno glasno hrkanje oboljelih. Nakon što se provede liječenje u velikog dijela pacijenata simptomi se povuku, međutim u onih kod kojih su koštane promjene izuzetno napredovale, da bi se postiglo poboljšanje potrebno je napraviti kirurške korekcije kostiju lica. Ponekad je potrebno napraviti i operacije redukcije faringealnog mekog tkiva u vidu uvulopalatofaringoplastike da bi se simptomi i znakovi OSA-e povukli (11,12).

1.6.4. Kardiovaskularne bolesti u akromegaliji

Pacijenti oboljeli od akromegalije često se prezentiraju hipertenzijom. Točna prevalencija se ne zna iako se smatra da je čak i do 50%. Patofiziološki gledano, hormon rasta dovodi do inzulinske rezistencije koja dovodi do proliferacije glatke muskulature krvnih žila i posljedično do povećanja periferne rezistencije. GH također dovodi do povećane reapsorpcije natrija što za posljedicu ima ekspanziju volumena plazme. Inzulinska rezistencija pogoduje i pojačanoj aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), kao i poremećenom izlučivanju endotelnog dušičnog oksida što dovodi do poremećaja vazodilatacije krvnih žila. Nastanku hipertenzije može pogodovati i OSA, jer ne dolazi do noćnog sniženja krvnog tlaka kao posljedica pojačane aktivacije simpatikusa. Hipertenzija, posebno ako traje duže vrijeme i nije dobro kontrolirana dovodi do hipertrofije lijevog ventrikula i posljedično poremećaja u dijastoličkoj funkciji srca (13).

Prijašnje studije koje su se bazirale na elektrokardiografskim zapisima pokazale su da je prevalencija dilatacijske kardiomiopatije 25% do 85%. Uvođenjem novijih metoda kao što je magnetska rezonanca (MR) pokazalo se da je prevalencija znatno

niža i iznosi 3%. Dokazano je da kardiomiopatija u pacijenata s akromegalijom može nastati i bez prisutnosti tradicionalnih kardiovaskularnih čimbenika rizika. Povišena razina GH i IGF-I slabije su povezane s nastankom kardiomiopatije, smatra se da što duže akromegalija ostane nedijagnosticirana veća je šansa da se razvije kardiomiopatija. GH i IGF-I uzrokuju povećanje sarkomera u širinu, kao i povećanje ekstracelularnog kolagena i infiltraciju limfocitima. Kardiomiopatija prolazi kroz tri razvojna stadija, prvi stadij koji podrazumijeva hiperkinetičko srce s povećanim udarnim volumenom, drugi u kojem se javlja pretežno koncentrična biventrikularna hipertrofija i treći, posljednji stadij koji podrazumijeva zatajenje srca sa značajnom sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom. Zatajenje srca kao i većina histoloških promjena postupno se mogu povući ukoliko se pravovremeno primjeni terapija. Dobre rezultate polučilo je kirurško otklanjanje tumora, ali najbolji su ipak postignuti medikamentoznom terapijom i to poglavito analogima somatostatina (13).

Koronarna bolest srca ne može se direktno povezati sa povećanom razinom GH i IGF-I kao niti sa duljinom trajanja bolesti. Smatra se da koronarna bolest nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije što dovodi do proliferacije glatke muskulature koronarnih krvnih žila, kao i povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina koje dovode do pojave aterosklerotskih plakova na koronarnim krvnim žilama (13).

Srčane aritmije jedan su od najznačajnijih uzroka smrti u pacijenata koji boluju od akromegalije. Varijacija duljine QT intervala od pulsa do pulsa, kao i ventrikularne tahiaritmije vodeće su aritmije. Upotreba analoga somatostatina pokazala se vrlo uspješnom u normalizaciji srčanog ritma i ameliorizaciji aritmija (13).

1.6.5 Artropatija

Artropatija se u pacijenata oboljelih od akromegalije može pojaviti vrlo rano, čak i kao prvi znak oboljenja. U 60% do 70% pacijenata promjene zahvaćaju velike zglobove kao što su rameni, lakatni zglob ili kuk. 50% ispoljava promjene na aksijalnom skeletu i to primarno na lumbalnom dijelu kralježnice. U patofiziološkom mehanizmu nastanka glavnu ulogu ima povećana koncentracija GH i IGF-I, a oni uzrokuju bifazične promjene, endokrine i mehaničke koje dovode do oštećenja. Endokrine promjene uzrokuju zadebljanje artikularne površine zgloba, ali i zadebljanje periartikularnih ligamenata. Te promjene dovode do smanjenja i promjena u interzglobnom prostoru, sa posljedičnim smanjenjem opsega pokreta u zglobu, dok hipertrofija okolnih ligamenata dovodi do popuštanja stabilnosti zgloba. Sve zajedno dovodi do anatomskeg poremećaja odnosa, na koje se nadovezuje konstanta trauma usred korištenja zgloba. Posljedica toga je nastanak osteofita i subhondralnih cista. Taj začarani krug "rast-trauma-rast" dovodi do degenerativnih promjena zglobova. Prognoza ovisi o tome kada će se bolest dijagnosticirati, ukoliko se dijagnosticira na vrijeme i započne se agresivno liječenje koje će rezultirati normalizacijom IGF-I, rezultati regresije bolesti su vidljivi, ukoliko se terapija primjeni prekasno, promjene koje su nastupile nisu reverzibilne (14).

1.6.6. Poremećaji štitne žlijezde

Gotovo 70% oboljelih od akromegalije prezentira se nekim poremećajem na štitnoj žlijezdi. Patofiziološki posljedice nastaju zbog povećane koncentracije GH i IGF-I. Povećana koncentracija IGF-I intratireoidno posebno povećava šansu za nastanak poremećaja. Promjene na štitnjači mogu biti benigne i maligne. Najčešći nalaz je nodularna ili difuzna guša. Karcinom štitnjače se također javlja češće, ali različite studije pokazuju različite podatke s varijacijom od 3.8% do 11%. Uvidjelo se da pacijenti nakon što im se uvede adekvatna terapija pokazuju poboljšanje i smanjenje volumena štitne žlijezde (15).

1.6.7. Retinopatija

Poremećaji vidnog polja u pacijenata oboljelih od akromegalije mogu nastati kao posljedica destrukcije optičke hijazme, te se prezentirati bitemporalnom hemianopsijom ili proliferativnom retinopatijom. Studije su pokazale da se u oboljelih neproliferativna faza ne nalazi, nego samo proliferativna. Teorije koje to objašnjavaju su da povećana koncentracija IGF-I ubrzava prelazak iz neproliferativne faze u proliferativnu, kao i njegovo djelovanje kojim potiče neovaskularizaciju. Neproliferativnu fazu je teško dijagnosticirati jer se pacijenti još ne žale na poremećaje vida, dok nastupom proliferativne faze može doći prvo do krvarenja u staklovinu, jer krvne žile koje nastaju pod utjecajem IGF-I su vrlo fragilne i lagano pucaju, te mogu dovesti do letećih mutnina, a zatim i do ablacije mrežnice koja se može prezentirati poljem potpunog gubitka vida (16).

1.6.8. Dermatološke promjene

Dermatološke promjene su učestale u oboljelih od akromegalije.

Patogenetski glavni uzrok je kronično povećana koncentracija GH i IGF-I. Histološki dolazi do nakupljanja glikozaminoglikana i hondroitin-sulfata u dermisu, što uzrokuje retenciju vode i posljedično na dodir gnjecavu kožu. Hirzutizam se javlja zbog smanjenja transportnog proteina za testosteron, te je povećana količina njegove slobodne frakcije. Apokrine, ekkrine i sebacealne žljezde pokazuju pretjerano izlučivanje. Hiperpigmentacije nastaju kao posljedica povećane koncentracije melanotropnog hormona. Keratinociti i fibroblasti pod utjecajem IGF-I se umnožavaju što može dovesti do zadebljanja kože. Akne i seboreični dermatitis su vrlo česta pojava. Vrlo rijetko pojavljuju se i druge dermatološke promjene kao što su psorijaza, ksantelazma, teleangiektazije lica, supurativni hidradenitis (17).

1.7. Diferencijalna dijagnoza

Povišenu koncentraciju GH mogu uzrokovati brojna stanja, od pretjerane tjelovježbe i uzimanja hrane neposredno prije testiranja, pa sve do zatajenja bubrega, jetara, pothranjenosti i dijabetesa mellitusa. Lijekovi poput klonidina, preparata estrogena i beta-blokatori mogu dovesti do povišenja razine GH. Ukoliko se pacijent prezentira kraniofacijalnim promjenama karakterističnima za akromegaliju, potrebno je razlučiti da li su te promjene obiteljska karakteristika, poput abnormalno velikih ruku i nogu ili je stanje stečeno od rane dobi, a nije obiteljska karakteristika, poput prognatizma (7).

1.8. Dijagnostika

Dijagnostički postupak započeti će detaljnim uzimanjem anamneze i statusa. Izjave pacijenata da imaju dojam da im se ruke i prsti na rukama povećavaju, te da shodno tome više ne mogu nositi prstenje na rukama, da im stopala rastu, pa im cipele postaju pretijesne, da im šešir postaje premalen jer im se glava povećava vrlo su indikativne za akromegaliju. Liječnik bi svakako trebao zatražiti prijašnje fotografije pacijenta te ih usporediti sa sadašnjim stanjem.

Glavni test koji se izvodi u prilog dokazivanju akromegalije je oralni glukoza tolerans test (OGTT). Prati se ponašanje GH, nakon što pacijent konzumira 100g sirupa glukoze. 60 minuta nakon administracije, zbog prelaska organizma u stanje zasićenosti glukozom i povećanog izlučivanja inzulina, razina GH bi se trebala smanjiti i to < 1ng/ml. Postoje i ultrasenzitivni testovi u kojima bi razina trebala biti

<0.3 ng/ml. U 20% pacijenata moguće je da dođe do paradoksalnog povećanja GH što se mora uzeti u obzir (7).

Jednokratna mjerenja GH nisu pouzdana, postoje brojni razlozi za to, glavni je njegova pulsatilna šablona izlučivanja, također razne aktivnosti poput treniranja, uzimanja hrane, kao i akutne bolesti utječu na razinu GH (7).

IGF-I vrlo je važan parametar koji se određuje. Prije mjerenja pacijent bi minimalno osam sati trebao gladovati, ne vježbati i ne biti akutno bolestan, da bi dobili pouzdane rezultate. U pravilu povećanje više od 5 puta vrlo je indikativno za akromegaliju (7).

Preostali testovi koji se određuju, prvenstveno služe u procjeni funkcije preostalih hormona, te pobližem određivanju etiologije bolesti. Mjeri se PRL koji je povišen u čak 25% pacijenata, zatim TSH i slobodni T4, gonadotropni hormoni, slobodni kalcij (3,7).

Od radioloških metoda prvenstveno se koristi magnetna rezonancija. U gotovo 90% pacijenata s akromegalijom vidljiv je tumor hipofize. MR služi za procjenu lokalizacije i dimenzija tumora, a od posebnog je značaja za utvrđivanje postoperativnog stanja. Kompjuterizirana tomografija (CT) je korisna za prikaz invazije i destrukcije tumora u okolne kosti (7).

1.9. Liječenje

Brojni modaliteti liječenja koriste se prvenstveno sa ciljem normalizacije koncentracija GH i IGF-I, a posljedično i smirivanja kliničke slike, te dostignućem očekivane životne dobi. Kirurška terapija, kao glavna, te lijekovi i radioterapija pokazali su u kombinacijama prilagođenima svakom pojedinom pacijentu, veliki uspjeh u izlječenju od akromegalije

1.9.1. Kirurgija

Kirurški pristup je primaran u otklanjanju tumora hipofize. Indikacije za izvedbu operativnog zahvata su: aktivna bolest kirurški dostupna, gubitak vida, apopleksija hipofize, ali i neadekvatan odgovor na pokušaj liječenja korištenjem drugih modaliteta. Posljednjih godina razvojem minimalno invazivne kirurgije, te stalnim unaprjeđenjem endoskopa kao i same tehnike, operacije intrakranijalnih struktura, posebno hipofize poprilično su se pojednostavile. Transsfenoidna mikrokirurška adenektomija danas je u većini slučajeva zlatni standard operativnog pristupa, te je izuzetno poštena, jer u većine pacijenata očuva funkciju dijelova adenohipofize. Mogućnost boljeg osvjetljenja, povećanja slike, panoramska vizualizacija, kao i mogućnost ulaska u skućene okolne dijelove u potrazi za dijelovima tumora učinili su ovu kiruršku tehniku primarnom u odnosu na ostale. Makroadenomi i mikroadenomu podložni su ovom načinu liječenja te pokazuju remisiju u 50% odnosno 70%. Sam operativni postupak pacijenti dobro podnose, a rezultati su zapanjujući. Pacijentima se gotovo preko noći povuku pretjerano znojenje i bol uzrokovana sindromom karpalnog kanala, a razina GH vraća se u normalnu kroz

nekoliko sati, a IGF-I kroz 3 do 4 dana. U 12% slučajeva mogu se pojaviti komplikacije u vidu infekcija, posebno meningitisa, curenja cerebrospinalne tekućine, te hipopituitarizma. Nije rijetka pojava simptoma dijabetesa insipidusa dva dana nakon operacije, ali ni hiponatremije koja se zatim korigira restrikcijom tekućine (3,7,18).

Tumori hipofize koji su većinom lokalizirani izvan turskog sedla ili se tamo nalaze, ali pokazuju izrazitu ekspanziju prema okolnim mekotičnim strukturama, fibrozirani tumor hipofize, postojanje aneurizmi unutarnje karotidne arterije, nepneumatizirani paranazalni sinusi indikacije su za drugu vrstu operacije, kraniotomiju.

Frontotemporalnom ili supraorbitalnom kraniotomijom kirurg dobiva jasniji prikaz ekstraselarnog područja i invaziju tumora okolo, posebno prema optičkom živcu i hijazmi. Komplikacije vezane uz kraniotomiju su: infekcije, krvarenje, curenje cerebrospinalne tekućine (18).

1.9.2 Medikamentozna terapija

Analozi somatostatina sintetički su proizvodi prirodnog somatostatina. Svoj učinak postižu djelovanjem na SSTR2 i SSTR5 receptore koji se nalaze na tumoru hipofize. Najpoznatiji su oktreotid acetat, Sandostatin-LAR koji je dugodjelujuća formulacija oktreotida i lanreotid. Najčešće se primjenjuju subkutanom injekcijama, oktreotid 50 µg/dan pa sve do 1500 µg/dan. Da bi se izbjegla dnevna primjena i konstantni ubodi iglama, izumljeni su depot preparati u obliku intramuskularnih injekcija koje se primjenjuju jednom mjesečno. U gotovo 66% pacijenata dolazi do normalizacije razina GH. 75% javlja poboljšanje u vidu prestanka simptoma i

znakova, posebno glavobolje i otoka mekih tkiva ruku kroz nekoliko dana. Analizi somatostatina vrlo rijetko uzrokuju nuspojave, prvenstveno gastrointestinalne poput mučnine, napuhnutosti, proljeva, flatulencije. Mogu uzrokovati i usporavanje pražnjenja žučnog mjehura što može rezultirati malapsorpcijom masti. Iznimno rijetko uzrokuju bradikardiju, hipotiroksinemiju i lokalne promjene oko mjesta uboda (3,5,7).

Pasireotid je noviji lijek iz skupine analoga somatostatina koji se koristi u liječenju adenoma koji su rezistentni na oktreotid. Pokazuje izrazito visok afinitet prema SSTR5 receptorima što mu je prednost u odnosu na ostale lijekove iz te skupine (5).

Predstavnici agonista dopaminskih receptora su kabergolin i bromokriptin. Ova grupa lijekova pokazala je dobar učinak u supresiji tumora koji izlučuju i GH i PRL. Vrlo su jednostavni za primjenu jer postoje u obliku za oralnu primjenu. Početna doza je 0.25 mg dva puta na tjedna, a može se povisiti do 1 mg dva puta na tjedan. Nuspojave koje izazivaju većinom se ogledaju u gastrointestinalnom sustavu u vidu mučnine, bolova u trbuhu i konstipacije (3,7).

Pegvisomant pripada skupini antagonista GH receptora. Primarna zadaća mu je blokiranje i nemogućnost vezanja GH na receptore poglavito u jetrima i produkcija IGF-I. Istraživanja su pokazala da u gotovo 76% pacijenata pegvisomat unutar 24 mjeseca postiže normalne razine IGF-I, a simptomi kao što su znojenje, otjecanje mekih tkiva, kardiomiopatija se značajno poboljšavaju. Primjenjuje se subkutano injekcijama u dozi od 10-20 mg/dan. Posebno treba naglasiti, kako on nema nikakav učinak na tumor u odnosu na prethodno navedene lijekove te da je potrebno redovito laboratorijsko i radiološko praćenje aktivnosti tumora, a po potrebi i procjena vidnog polja. Nuspojave koje se mogu pojaviti su lipodistrofije oko mjesta uboda injekcijom i u pravilu trostruko povećanje jetrenih enzima u odnosu na normalu (3,7).

Tamoksifen, lijek iz skupine selektivnih modulatora receptora estrogena (SERM) pokazao se uspješnim u terapiji akromegalije kod žena koje su u postmenopauzi ili boluju od karcinoma dojke. Primjena je oralnim putem u dozi od 20-40 mg. Dovode do smanjenja razine IGF-I u 82%, a do normalizacije u 47% pacijenata (7).

1.9.3. Radioterapija

Konvencionalna radioterapija primjenjuje izvanjski snop zraka koji se usmjerava prema tumoru. U 50% pacijenata dolazi do normalizacije koncentracija GH i IGF-I u periodu od 10 godina. To je i glavni nedostatak ovog modaliteta terapije, dugotrajan postupak. Nuspojave koje se mogu pojaviti su: cerebralna radionekroza, oštećenje krvnih žila mozga, kognitivni deficit, a u 1% liječenih pacijenata može se razviti sekundarni tumor na mozgu kao posljedica zračenja (5).

1.9.4. Stereotaktička radiokirurgija

U pacijenata u kojih prethodne metode liječenja nisu polučile rezultate, može se primijeniti stereotaktička radiokirurgija. Tri metode koje se mogu primijeniti su: gamma nož radiokirurgija, radiokirurgija protonskom zrakom i linearni akcelerator. Njihova prednost je što vrlo uskom γ zrakom gađaju tumor. Pogodni su za tumore manje od 3 cm, kao i one koji su udaljeni od dijelova optičkog puta. Rezultati su izuzetno dobri, 5 godina nakon terapije u 50% pacijenata razine GH su $< 1 \text{ ng/ml}$. U 35% do 50% pacijenata moguć je razvoj hipopituitarizma. Pacijenti bi trebali nakon terapije provedene stereotaktičkom kirurgijom doživotno uzimati niske doze acetilsalicilne kiseline, zbog prevencije manjih moždanih udara koji mogu nastati nakon provođenja ove terapije (5,7).

2. CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je ispitati pojavnost i učestalost komorbiditeta u pacijenata oboljelih od akromegalije.

3. ISPITANICI I METODE

U istraživanje su uključeni svi pacijenti s postavljenom dijagnozom akromegalije u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes od 2004. do 2019 godine. Podatci su prikupljeni pregledom povijesti bolesti pacijenata u arhivi bolnice.

U istraživanje je uključen ukupno 161 pacijent, od toga 65 osoba muškog spola i 96 osoba ženskog spola. Medijan godina za muškarce iznosi 38, a za žene 49,5 godina, dok ukupni medijan iznosi 46 godina. Najmlađi pacijent je osoba muškog spola starosti 17 godina, dok je najstarija pacijentica ženskog spola starosti 77 godina. Dijagnoza je postavljena na temelju anamneze i kliničke slike, oralnog glukoza tolerans testa kojim se nakon konzumacije 100 g glukoze pratilo ponašanje GH u krvi ispitanika, te nemogućnost njegove supresije ispod 1ng/mL nakon 60 minuta. Izmjerene vrijednosti IGF-I pokazale su povećanje i do nekoliko puta u odnosu na normalne koncentracije primjerene dobi. MR je korišten u svrhu dokazivanja postojanja makroadenoma odnosno mikroadenoma koji su važan parametar u dijagnosticiranju akromegalije. Pacijenti se često prezentiraju različitim komorbiditetima koje možemo dijagnosticirati kliničkim, laboratorijskim i slikovnim metodama. Najučestalije među njima su artropatija koja je praćena bolovima u aksijalnom skeletu, posebno lumbosakralno, te je moguće prikazati osteofite i subhondralne ciste slikovnim metodama. Hipertenzija se ne mora klinički prezentirati, a ako se prezentira to je najčešće vrtoglavicom, omaglicom i bolovima u zatiljnom dijelu glave, ustanovljava se mjerenjem tlaka sfingomanometrom. Opstruktivna sleep apneja praćena je dnevnim umorom, manjkom koncentracije, te glasnim hrkanjem u snu u sklopu borbe za kisik. Polisomnografija je dijagnostička metoda kojom se

dokazuje OSA. Ona mjeri protok zraka kroz nos i usta sensorima za protok, mišićni rad pri disanju pomoću pletizmografije, saturacija kisikom uz pomoć pulsog oksimetra. Uključuje i EEG kojim se promatra struktura sna, elektrookulogram kojom se bilježe brzi pokreti očiju, te se određuje tonus mišića brade i jezika pomoću elektromiografije. Benigne i maligne tvorbe kao što su polipi i adenokarcinom crijeva, multinodozna struma štitnjače i ostale mogu pobuditi sumnju kliničkim pregledom, a dokazuju se slikovnim metodama kao što su ultrazvuk i endoskopija, a definitivna dijagnoza se postavlja nakon provedene biopsije i patohistološkog nalaza.

Parametri koji su analizirani su dob i spol ispitanika, dob pri postavljanju dijagnoze, BMI, veličina tumora, simptomi kod prezentacije bolesti i njihovo trajanje, prisutnost hipertenzije, DM tip II, hiperlipidemije, smetnji vida, rezultati polisomnografije, prisutnost artropatije, nalaz kolonoskopije i ultrazvučni nalaz štitnjače. Radi lakšeg analiziranja podataka uneseni su u program Microsoft Excel.

4. REZULTATI

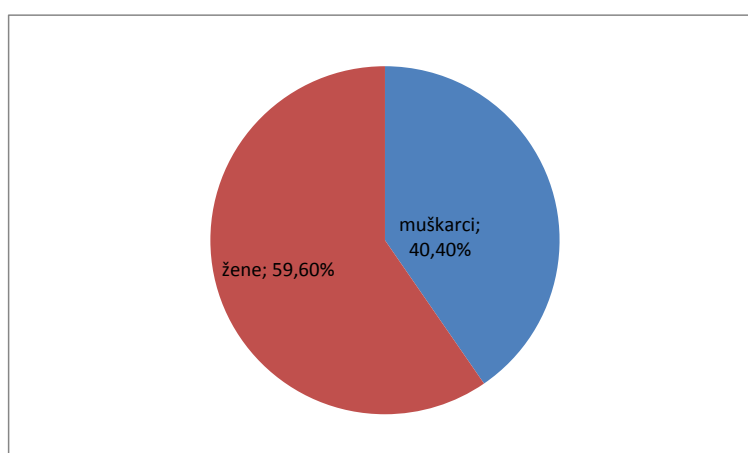
U analizu je uključen 161 pacijent koji je zbog akromegalije liječen na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes u KBC Zagreb. Od toga je 65 muškog (40,4%), a 96 pacijenata je ženskog spola (59,6%). Raspon godina pacijenata je 25 do 90 godina.

Medijan dobi za muški spol je 38 godina, uz to da je raspon godina kod muškog spola od 17 do 65 godina, dok je kod ženskog spola medijan 49,5 godina, a raspon godina od 20 do 77 godina. Ukupni medijan je 46 godina, a raspon godina je od 17 do 77 godina. Srednja vrijednost BMI za muške pacijente iznosi $29,4 \pm 3,98$ kg/m², a za ženske pacijente $27,6 \pm 5,29$ kg/m². Ukupna srednja vrijednost BMI iznosi $28,9 \pm 4,9$ kg/m². U oboljelih adenom je najčešće klasificiran kao makroadenom i to u 68,9%, mikroadenom u 21,1%, a nepoznato je ostalo 10%. U muškog spola zastupljenost makroadenoma je 67,7%, mikroadenoma 23,1%, a nepoznato je 9,2%, a u ženskog spola zastupljenost makroadenoma je 69,8%, mikroadenoma 19,8%, a nepoznato je 10,4%.

Tablica 1. Karakteristike analizirane populacije i tumora

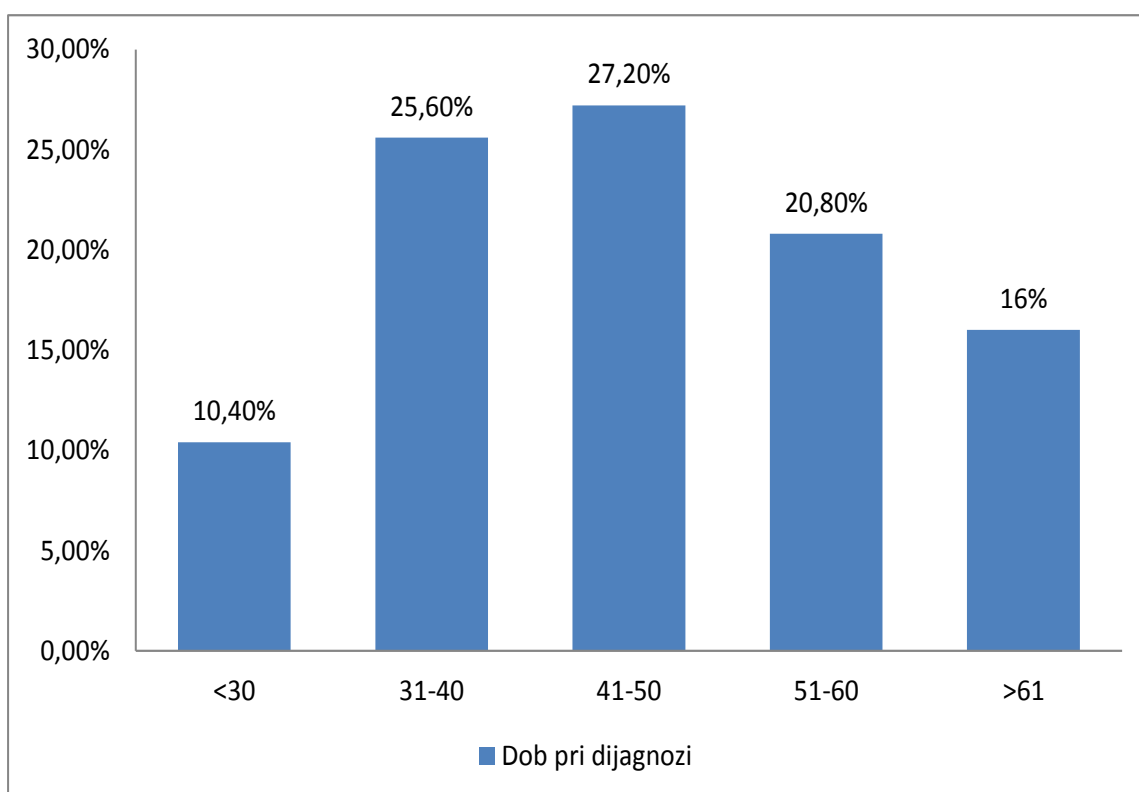
	Muškarci	Žene	Ukupno
No.	65 (40,4%)	96 (59,6%)	161 (100%)
Prosječna dob pri dijagnozi (Medijan, raspon)	38 Min:17 Max:65	49,5 Min:20 Max:77	46 Min:17 Max:77
BMI (Srednja vrijednost±SD)	29,4±3,98	27,6±5,29	28,9±4,9
Karakteristike tumora			
Makroadenomi	44/65 (67,7%)	67/96 (69,8%)	111/161 (68,9%)
Mikroadenomi	15/65 (23,1%)	19/96 (19,8%)	34/161 (21,1%)
Nepoznato	6/65 (9,2%)	10/96 (10,4%)	16/161 (10%)

Grafikon 1. Raspodjela ispitanika prema spolu



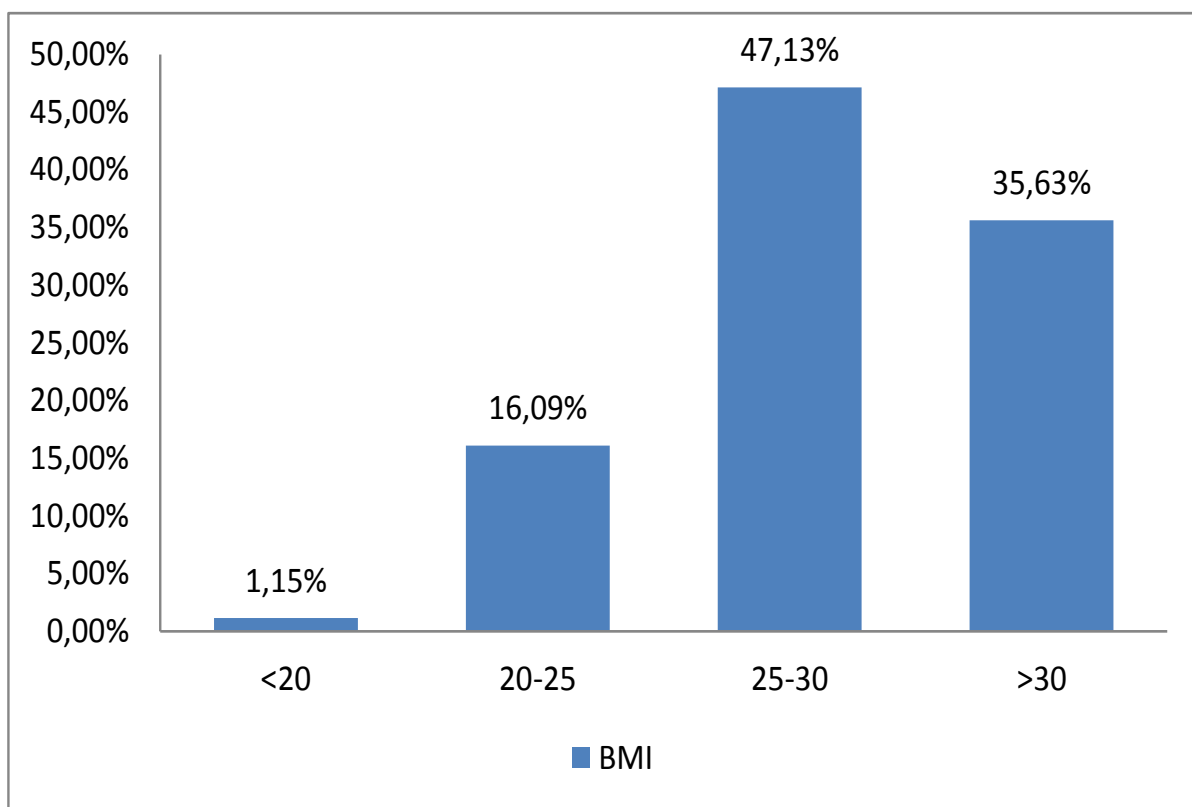
Od 125 pacijenata za koje je poznata dob pri dijagnozi 10,4% imalo je <30 godina, 25,6% imalo je 31-40 godina, 27,2% imalo je 41-50 godina, 20,8% imalo je 51-60 godina, 16% je imalo >61 godinu

Grafikon 2. Raspodjela dobi pri dijagnozi



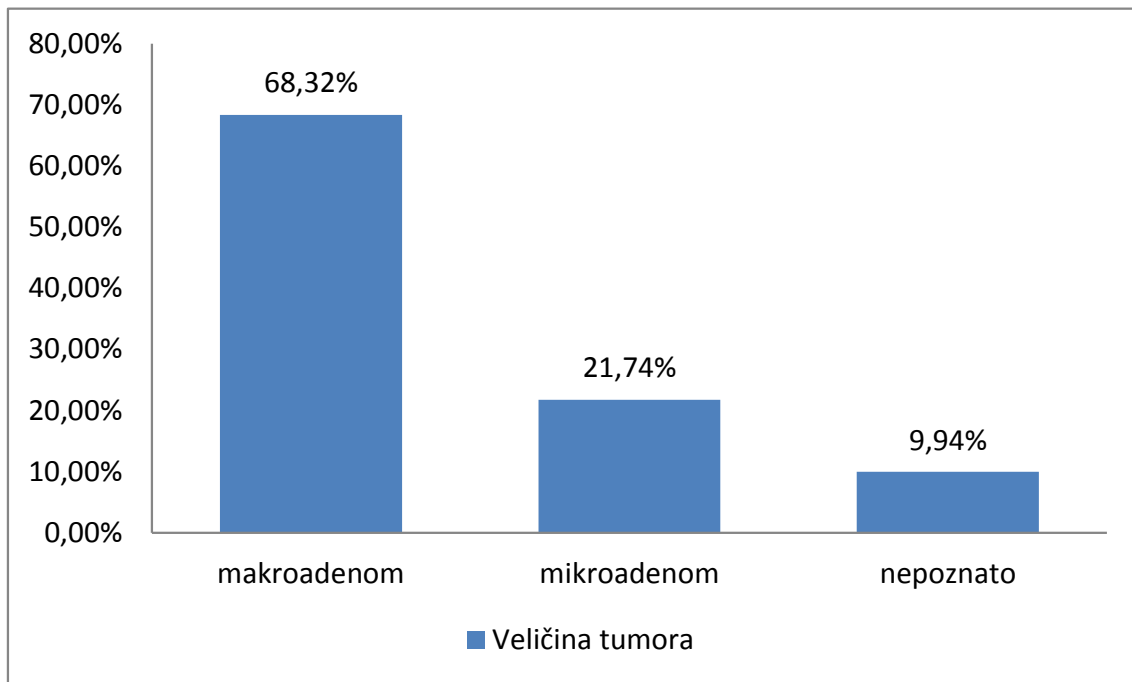
Od 87 pacijenata kojima je izmjerena vrijednost BMI 35,63% ima vrijednost >30, 47,13% ima vrijednosti 25-30, 16,09% ima vrijednosti 20-25, a svega 1,15% ima vrijednosti <20.

Grafikon 3. BMI



Glede veličine tumora uočljivo je kako se u 68,32% radi o makroadenom, u 21,74% mikroadenom, dok je kod 9,94% ispitanika nepoznato.

Grafikon 4. Veličina tumora



Analizirani pacijenti najčešće su se prezentirali znakovima i simptomima povećanja šaka i stopala (52,2%), pojačanim znojenjem (19,9%), glavoboljom (17,4%). Žene su se češće prezentirale povećanjem šaka i stopala (57,3%) u odnosu na muškarce (44,6%), dok su pojačano znojenje i glavobolja približno jednako zastupljeni.

Tablica 2. Simptomi kod prezentacije

	N=161	%
Povećanje šaka i stopala	84/161	52,2%
Pojačano znojenje	32/161	19,9%
Glavobolja	28/161	17,4%

Tablica 3. Simptomi kod prezentacije po spolu

	muškarci		žene	
	N	%	N	%
	Povećanje šaka i stopala	29/65	44,6%	55/96
Pojačano znojenje	10/65	15,4%	22/96	22,9%
Glavobolja	13/65	20%	15/65	23,1%

U analiziranih pacijenata u kojih su zamijećeni komorbiditeti na temelju kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza, a to je njih 136, najzastupljeniji komorbiditet je hipertenzija (61%), zatim dijabetes mellitus tip II (33,1%), te hiperlipidemija (21,3%). U žena je učestalija hipertenzija (68,8%), nego u muškaraca (50%), kao i DM tip II koji je kod žena (32,5%), a kod muškaraca (26,8%), dok je hiperlipidemija približno jednako zastupljena (21,3%).

Tablica 4. Komorbiditeti ustanovljeni nakon kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza

	N=136	%
Hipertenzija	83/136	61%
DM tip II	45/136	33,1%
Hiperlipidemija	29/136	21,3%

Tablica 5. Komorbiditeti ustanovljeni nakon kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza s obzirom na spol

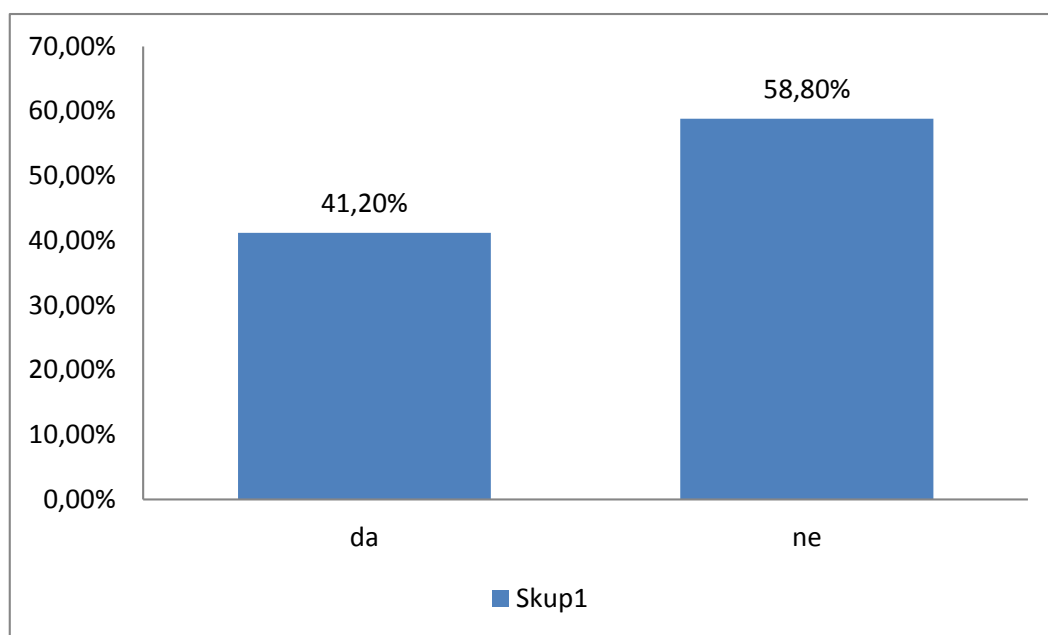
		Muškarci		Žene	
		N	%	N	%
Hipertenzija		28/56	50%	55/80	68,8%
DM tip II		15/56	26,8%	26/80	32,5%
Hiperlipidemija		12/56	21,4%	17/80	21,2%

Sumnja na smetnje vida ustanovljena je u 114 pacijenata. Smetnje vida zabilježene su kod 41,2% pacijenata, dok u 58,8 % poremećaji vida nisu prisutni.

Tablica 6. Smetnje vida

		N	%
Smetnje vida	da	47/114	41,2%
	ne	67/114	58,8%

Grafikon 5. Smetnje vida

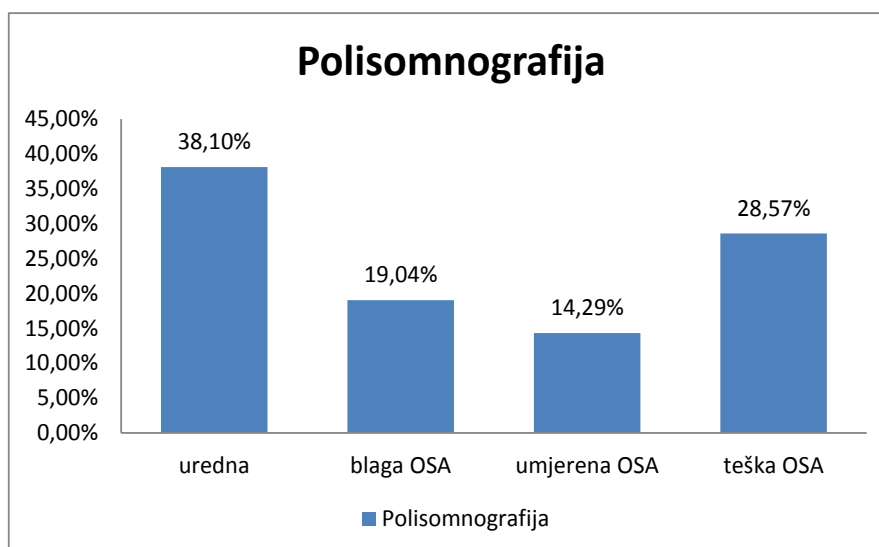


Analizirani pacijenti kod kojih se sumnjalo na opstruktivnu sleep apneju, a to je njih 63, napravljena je polisomnografija. Uredan nalaz bio je u 38,1% pacijenata, kod 19% prisutna je blaga OSA, 14,3% ima umjerenu OSA-u, dok tešku OSA-u ima 28,6% pacijenata. Raspodjela prema spolu pokazala je približno jednake rezultate, sa time da je kod žena učestaliji uredan nalaz 43,6% nego kod muškaraca 29,2%.

Tablica 7. Nalaz polisomnografije

		N=63	%
Polisomnografija	Uredna	24/63	38,1%
	Blaga OSA	12/63	19%
	Umjerena OSA	9/63	14,3%
	Teška OSA	18/63	28,6%

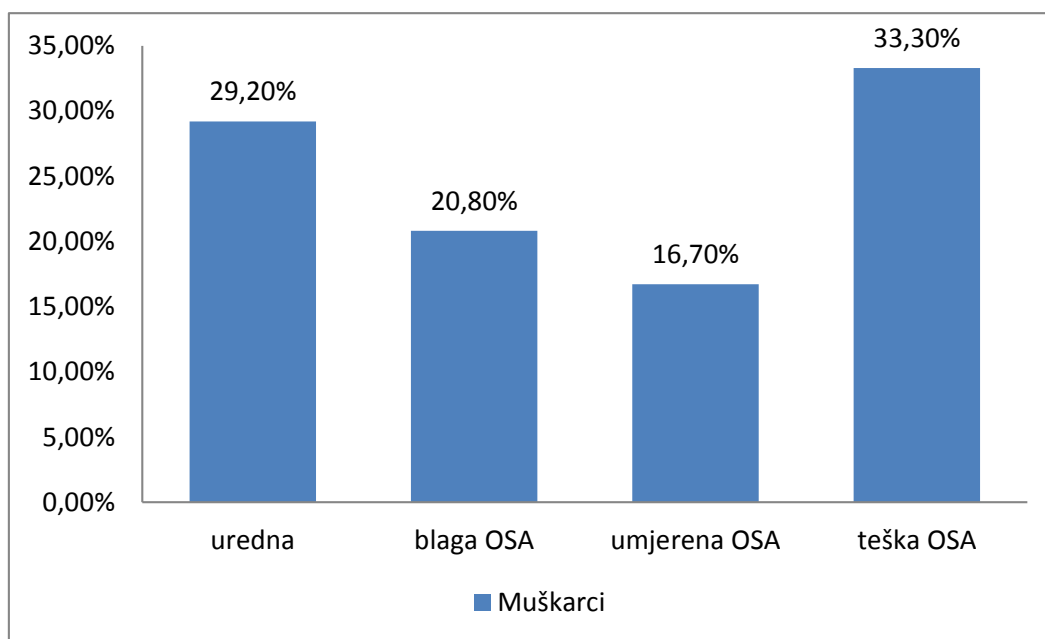
Grafikon 6. Nalaz polisomnografije



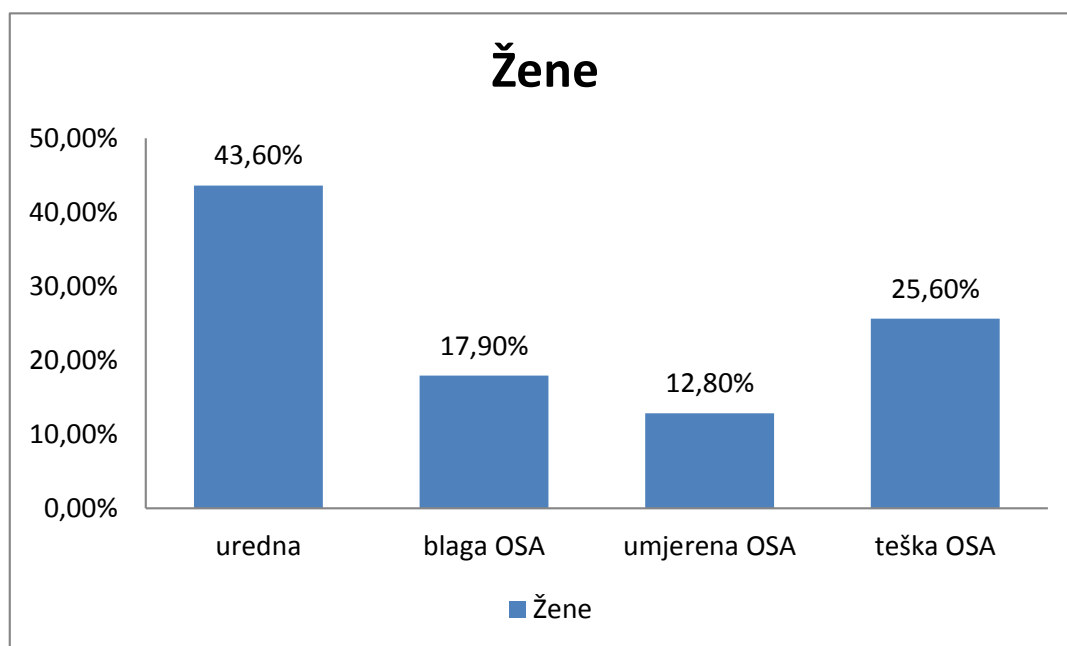
Tablica 8. Polisomnografija prema spolu

			Spol	
			muškarci	žene
Polisomnografija	uredna	N	7	17
		%	29,2%	43,6%
	blaga OSA	N	5	7
		%	20,8%	17,9%
	umjerena OSA	N	4	5
		%	16,7%	12,8%
	teška OSA	N	8	10
		%	33,3%	25,6%
Ukupno		N	24	39
		%	100,0%	100,0%

Grafikon 7. Polisomnografija u muškaraca



Grafikon 8. Polisomografija u žena



Nalaz kolonoskopije u analiziranih pacijenata njih 49 pokazuje da je uredan nalaz u njih 36,7%, polipi su pronađeni u 40,8%, divertikuli 10,2%, hemoroidi u 16,3%, te iritabilni kolon i karcinom u 2%. Raspodjela prema spolu pokazuje da su polipi sa 57,9% zastupljeniji u muškaraca nego kod žena, 30% ali da su divertikuli i hemoroidi češći u žena 16% i 23,3% nego u muškaraca 0% i 5,3%.

Tablica 9. Nalaz kolonoskopije

	N=49	%
Uredan	18/49	36,7%
Polip	20/49	40,8%
Divertikuli	5/49	10,2%
Karcinom	1/49	2,0%
Hemoroidi	8/49	16,3%
Iritabilni kolon	1/49	2,0%

Tablica 10. Nalaz kolonoskopije prema spolu

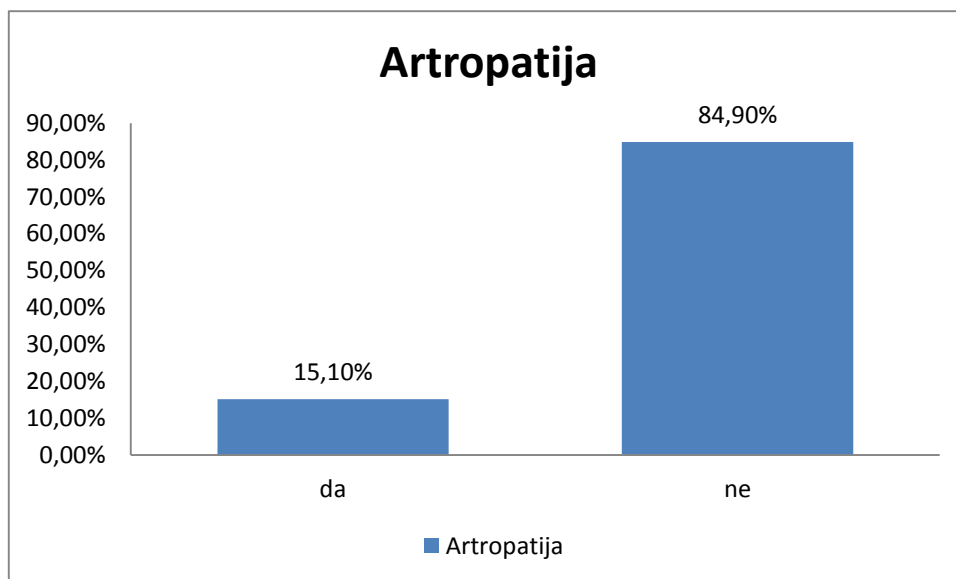
		Spol					
		muško		Žensko		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
uredan	da	7	36,8%	11	36,7%	18	36,7%
	ne	12	63,2%	19	63,3%	31	63,3%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%
polip	da	11	57,9%	9	30,0%	20	40,8%
	ne	8	42,1%	21	70,0%	29	59,2%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%
divertikul	da	0	0,0%	5	16,7%	5	10,2%
	ne	19	100,0%	25	83,3%	44	89,8%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%
karcinom	da	0	0,0%	1	3,3%	1	2,0%
	ne	19	100,0%	29	96,7%	48	98,0%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%
hemeroidi	da	1	5,3%	7	23,3%	8	16,3%
	ne	18	94,7%	23	76,7%	41	83,7%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%
Iritabilni kolon	da	0	0,0%	1	3,3%	1	2,0%
	ne	19	100,0%	29	96,7%	48	98,0%
	Ukupno	19	100,0%	30	100,0%	49	100,0%

Sumnja na artropatiju bila je prisutna u 119 pacijenata. Prisutna je kod 15,1% analiziranih pacijenata, a u 84,9% nije prisutna.

Tablica 11. Artropatija

		N=119	%
artropatija	da	18/119	15,1%
	ne	101/119	84,9%

Grafikon 9. Artropatija

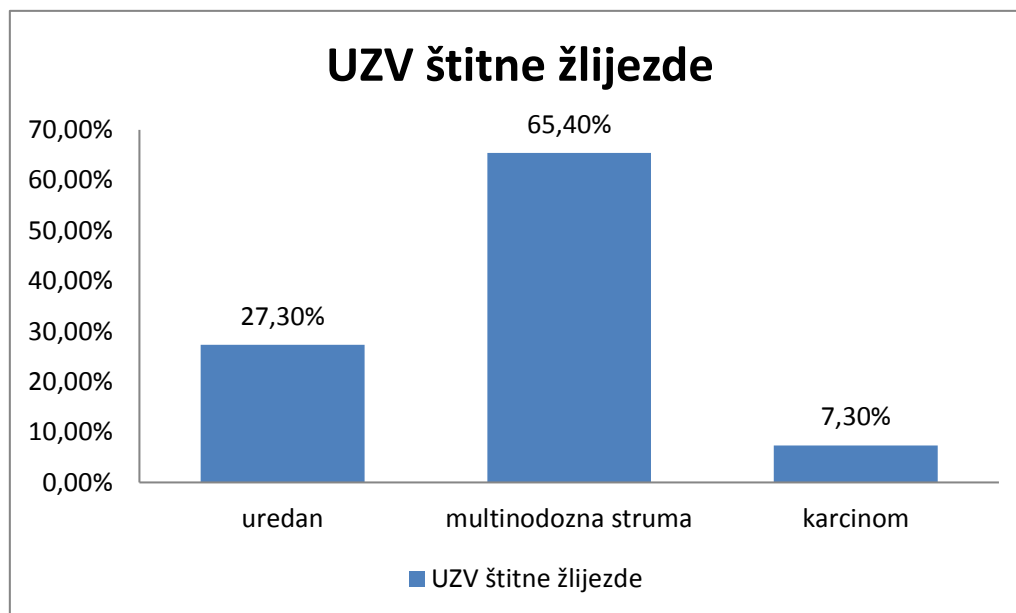


Ultrazvuk štitnjače napravljen je u 55 pacijenata. U njih 27,3% nalaz je bio uredan, u 65,4% verificirana je multinodozna struma, a u 7,3% ustanovljen je karcinom.

Tablica 12. UZV štitne žlijezde

		N	%
Nalaz UZV štitnjače	uredan	15/55	27,3%
	multinodozna struma	36/55	65,4%
	karcinom	4/55	7,3%

Grafikon 10. UZV štitne žlijezde



5. RASPRAVA

Akromegalija je rijetka kronična bolest od koje obolijevaju osobe srednje životne dobi. Nastaje kao posljedica prekomjernog izlučivanja hormona rasta i IGF-I iz adenoma hipofize. Dijagnosticira se detaljnom anamnezom i kliničkom slikom, laboratorijskim nalazima i slikovnim metodama. Liječi se kirurškim postupcima, medikamentozno i radiološki. Budući da je iznimno rijetka i da se dijagnoza postavlja sa zakašnjenjem i do deset godina i više, potrebno je analizirati prezentaciju pacijenata, kliničku sliku i dijagnostičke nalaze kako bi dobili parametre kojim bi nam pomogli u detekciji bolesti u njejoj ranoj fazi.

Analizirani su podatci vezani uz osnovne karakteristike 161 pacijenta oboljelog od akromegalije koje su liječeni na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Analizirana je i veličina tumora te pojavnost i učestalost komorbiditeta u oboljelih.

Rezultati su pokazali da se klinička slika najčešće prezentira u petom desetljeću života i to češće u žena (60%) u odnosu na muškarce (40%). Metaanaliza 3173 pacijenata pokazala je da je medijan dobi prezentacije 45,2 godine, učestalost je nešto veća u žena nego u muškaraca, te da muškarci ranije obolijevaju u odnosu na žene, što se poklapa sa našim dobivenim rezultatima (1,19,20).

Većina pacijenata u aktivnoj fazi bolesti zbog povećane koncentracije GH i IGF-1 dobiva na tjelesnoj težini, naši rezultati su pokazali da je većina pacijenata prekomjerne tjelesne težine (47,13%) i pretilo (35,63%). Ne postoji mnogo studija koje izravno povezuju BMI i akromegaliju, no one koje povezuju potvrđuju naše rezultate, uz iznimku da postoji mogućnost varijacije obzirom na rasu, pa tako u

Azijata je pokazano da će BMI biti tek neznatno povišen, a takav rezultat pripisuje je genetskim i okolišnim čimbenicima (21).

Slikovne metode, prije svega MR omogućio je analizu veličine tumora hipofize koji uzrokuje kliničku sliku. Rezultati su pokazali da u većini slučajeva je riječ od makroadenomu (68,3%), a o mikroadenomu (21,7%), dok je nepoznato (9,9%). Studije pokazuju sličan odnos u zastupljenosti u kojima prednjači zastupljenost makroadenoma (75%), dok su mikroadenomi (16%) zastupljeni u bitno manjem broju i nepoznato je svega (9%) (20,22,23).

Akromegalija je kronična i podmukla bolest, simptomi nastupaju postupno te ih pacijent najčešće ne primijeti i pripisuje ih starenju. Studije su pokazale da najčešće promjene koje se opisuju pri dolasku liječniku su povećanje šaka i stopala, pojačano znojenje, promjene kostiju lica, glavobolja, što se podudara sa našim dobivenim rezultatima (23).

Akromegalija je praćena brojnim komorbiditetima koji se ispoljavaju na različitim organskim sustavima, a posljedica su prekomjernog lučenja GH i IGF-I. Promatrana je hipertenzija koja je ustanovljena u 61% pacijenata, studije nisu složne oko stvarne prevalencije hipertenzije u oboljelih od akromegalije, ali se smatra da je približno 50%. Dijabetes mellitus tip također je učestao, prema našim rezultatima pojavio se u 33,1% pacijenata što odgovara rasponu koje su pokazale prijašnje studije (9,13,20).

Smetnje vida jedna su od najčešćih prezentacija u oboljelih od akromegalije. Destrukcijom vidne hijazme prvenstveno dolazi do ispada u vidnom polju koje se najčešće manifestira bitemporalnom hemianopsijom. Studija koja je obuhvatila 324

pacijenta pokazala je da su smetnje vida prisutne u 18,4%, dok su u našoj studiji prisutni u 41,2% (16,23).

Retrospektivne studije pokazale su da prevalencija opstruktivne sleep apneje u pacijenata s akromegalijom iznosi približno 30%. Rezultati koje smo dobili pokazuju da se OSA pojavila u 61,9%, što je za gotovo duplo više. Studija koja je rađena u Italiji pokazala je da je u pacijenata oboljelih od akromegalije OSA prisutna u 47,2%, što je više od prosjeka, ali opet manja u odnosu na naše dobivene rezultate, nadalje blaga i umjerena OSA prisutne su u 35,3%, a teška u 29,4%, što se podudara s našim rezultatima samo za tešku OSA-u, dok su blaga i umjerena u našoj studiji zastupljene sa duplo manjim postotkom. S obzirom na spol, naši rezultati su pokazali da je najveća prevalencija pacijenata sa teškom OSA-om (muškarci 33,3%, žene 25,6%), dok Meksička studija koja je imala približno jednak uzorak pokazala veću prevalenciju umjerene u odnosu na tešku OSA-u (muškarci- teška OSA 16%, umjerena OSA 48%, žene- teška OSA 16%, a umjerena OSA 54%) (24–26).

Nalazi kolonoskopije u različitim studijama se razlikuju, međutim u svima su polipi crijeva najčešći klinički nalaz, tako i u našoj. Prevalencija iznosi 23% do 53%, što smo i mi potvrdili u našoj studiji (40,8%). Divertikuli i hemorodi su također česti, ali isto variraju u postotku pronalaska od studije do studije. Adenokarcinomi su rijedak nalaz na kolonoskopiji, dokazan u svega jedne ispitanice, u japanskoj studiji pojavili su se i u do 10% ispitivanih pacijenata (8,27,28).

Artropatija je jedan od najčešćih poremećaja kojima se pacijenti oboljeli od akromegalije prezentiraju. Gotovo 60% do 70% pacijenata se žali na bolove u perifernim zglobovima, a u gotovo 50% pacijenata zahvaćen je aksijalni skelet posebno lumbalni dio kralježnice. Dobiveni rezultati naše studije pokazali su da se u svega 15,1% pacijenata postavila dijagnoza artropatije (14).

Promjene na štitnoj žlijezdi u pacijenata s akromegalijom su izuzetno učestale i javljaju se u gotovo 70% oboljelih. Najčešće se javljaju benigne promjene poput multinodozne strume i to gotovo do 65%, karcinomi su također česti te se javljaju i u do 7% oboljelih pacijenata (29).

6. ZAKLJUČAK

Retrospektivnom analizom 161-og pacijenta na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes KBC-a Zagreb, ustanovljeno je da najučestaliji komorbiditeti dijagnosticirani na temelju kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza su hipertenzija (61%), dijabetes mellitus tip II (33,1%) te hiperlipidemija (21,3%). Provođenjem specifičnih dijagnostičkih pretraga kao što su ultrazvuk, polisomnografija, kolonoskopija, oftalmoskopija i perimetrija ustanovljena je visoka prevalencija promjena na štitnoj žlijezdi (72,7%), opstruktivne sleep apneje (61,9%), polipa na debelom crijevu (40,8%), hemoroida (16,3%), divertikula (10,2%), smetnje vida (41,2%). Potrebno je naglasiti da se dobiveni rezultati uvelike podudaraju sa onima koji su već prethodno opisani u literaturama koje obrađuju teme komorbiditeta akromegalije.

7. ZAHVALE

Veliko hvala mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na potpori, uloženom vremenu i trudu pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj najbližoj obitelji, roditeljima, Sandri i Stipi, sestri Mirni, te svim prijateljima, a posebno Mateu, Nini i Sanji koji su mi pružili puno razumijevanja, ljubavi i potpore bez koje ne bih bio tu gdje jesam.

8. LITERATURA

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):4–9.
2. Nola Damjanov, Seiwerth Sven, Jukić Stanko, Nola Marin. *Patologija*. 4th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 887 p.
3. Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others]. New York: McGraw Hill Education; 2015. 1 p.
4. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.
5. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov 2;119(11):3189–202.
6. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Jun;41(2):425–43, vii–viii.
7. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *2019 Current medical diagnosis & treatment*. 2019.
8. Bolfi F, Miot HA, Resende M, Mazeto GMSF, Romeiro FG, Yamashiro F da S, et al. Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Nov;57(8):612–6.
9. Rodrigues TC, Costenaro F, Fedrizzi D, Oliveira MD, Lima PB de, Boschi V, et al. Diabetes mellitus in a cohort of patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Dec;55(9):714–9.
10. Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Sep 30;22(3):145–52.
11. Filippidis FT, Gerovasili V, Man WD-C, Quint JK. Trends in mortality from respiratory system diseases in Greece during the financial crisis. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1487–9.
12. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):196–202.

13. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2017 Jun;13(2):64–7.
14. Barkan A. *Acromegalic Arthropathy*. Vol. 4. 2001. 263 p.
15. Uchoa HB de MP, Lima GAB, Corrêa LL, Vidal APS, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Dec;57(9):685–90.
16. Wu T-E, Chen H-S. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with acromegaly. *J Chin Med Assoc JCMA*. 2018;81(3):230–5.
17. Resende M, Bolfi F, Nunes V dos S, Miot HA. Prevalence of dermatologic disorders in 15 patients with acromegaly. *An Bras Dermatol*. 2012 Feb;87(1):166–8.
18. Marquez Y, Tuchman A, Zada G. Surgery and Radiosurgery for Acromegaly: A Review of Indications, Operative Techniques, Outcomes, and Complications. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:1–7.
19. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2008 Dec [cited 2019 May 16];3(1). Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-3-17>
20. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct;24(10):505–18.
21. Yonenaga M, Fujio S, Habu M, Arimura H, Hiwatari T, Tanaka S, et al. Postoperative Changes in Metabolic Parameters of Patients with Surgically Controlled Acromegaly: Assessment of New Stringent Cure Criteria. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018;58(4):147–55.
22. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;100(1):122–31.
23. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Feb;72(2):203–8.
24. Davi' MV, Carbonare LD, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):533–40.
25. Vouzouneraki K, Franklin KA, Forsgren M, Wärn M, Persson JT, Wik H, et al. Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: a nationwide study. *Endocrine*. 2018 Nov;62(2):456–63.

26. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez MDR, Galicia-Polo L, Castorena-Maldonado A, Vergara-López A, Guillén-González MÁ, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J.* 2012;6:28–33.
27. Larijani B, Aliannejad R, Khaleghnejad-Tabari N, Jalili R, Ansari R, Tavangar SM, et al. The prevalence of polyp in colon of patients with acromegaly. Vol. 10. 2007. 236 p.
28. Iwamuro M, Yasuda M, Hasegawa K, Fujisawa S, Ogura-Ochi K, Sugihara Y, et al. Colonoscopy examination requires a longer time in patients with acromegaly than in other individuals. *Endocr J.* 2017;65(2):151–7.
29. Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Bromińska B, Czarnywojtek A, Lodyga M, et al. Zmiany ogniskowe w tarczycy u pacjentów z akromegalią — badanie kliniczno-kontrolne oraz aktualizacja metaanalizy. *Endokrynol Pol.* 2017 Mar 1;68(1):2–6.

9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ime i prezime: Petar Ćurić

Datum i mjesto rođenja: 27.1.1995., Zagreb

Obrazovanje:

2001-2004. Osnovna škola Luka-3

2004-2007. Osnovna škola Sesvete

2007- 2009. Osnovna škola Sesvetski Kraljevec

2009-2013. Srednja škola Sesvete

2013-2019. Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu

Posebna znanja i vještine:

Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim, poznajem osnove rada na računalu i imam položenu B kategoriju za upravljanje motornim vozilima. Dobitnik sam dekanove nagrade za izvrsnost u akademskoj godini 2016/2017, na četvrtoj godini studija. Akademске godine 2018/2019, na šestoj godini studija, obnašao sam ulogu demonstratora na predmetu klinička propedeutika.

Posebni interesi i hobiji:

Klinička medicina, posebno internističke grane, a unutar njih endokrinologija i pulmologija, te oftalmologija. Aktivno se bavim bodybuildingom i proučavanjem adekvatne suplementacije u sportaša.

