

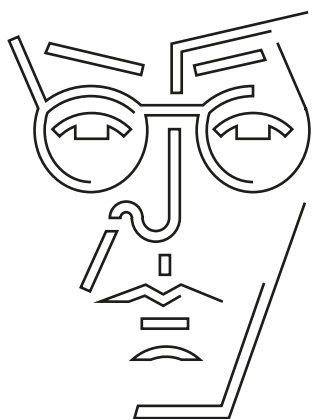
UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Izbrana poglavja iz interne medicine

2022

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK



Izbrana poglavja iz interne medicine

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)

IZBRANA poglavja iz interne medicine 2022 : [univerzitetni učbenik] /
urednika Zlatko Fras in Mitja Košnik.

- Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino :

Slovensko zdravniško društvo, 2022

ISBN 978-961-267-225-6 (Medicinska fakulteta)

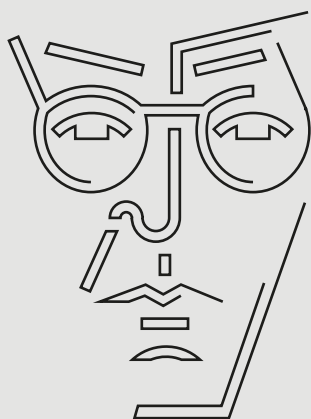
COBISS.SI-ID 127365891

ISBN 978-961-267-225-6



9 789612 672256

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta
Katedra za interno
medicino



Izbrana poglavja iz interne medicine

Urednika
ZLATKO FRAS
in MITJA KOŠNIK

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2022

univerzitetni učbenik

Urednika

Prof. dr. Zlatko FRAS, dr.med.

Prof. dr. Mitja KOŠNIK, dr.med.

Recenzenta

Prof. dr. Borut Štabuc, dr.med.

Prof. dr. Samo Zver, dr.med.

Založnika

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani – Katedra za interno medicino
Slovensko zdravniško društvo

Leto izdaje

2022

Naklada

500 izvodov

Oblikovanje in priprava za tisk

Zdravko Topolnjak

Tisk

Žnidarič, Kranj

IZBRANA POGLAVJA IZ INTERNE MEDICINE 2021

STVARNO KAZALO

1. ČEZMERNI TELESNA MASA IN DEBELOST	13
Posebnosti pljučnih bolezni pri debelih	
Kristina Ziherl	15
Arterijske/venske žilne bolezni in debelost	
Marko Miklič	21
Srčno-žilna ogroženost in paradoks debelosti	
Borut Jug	27
Pristop k bolniku s čezmerno telesno maso – pogled endokrinologa	
Mojca Jensterle	35
Pristop k bolniku s prekomerno hranjenostjo – pogled klinične prehrane	
Milena Kovač Blaž, Nada Rotovnik Kozjek	47
Pristop k bolniku s čezmerno telesno maso – pogled kirurga	
Jure Salobir, Tadeja Pintar	59
Predstavitev prvih slovenskih priporočil za zdravljenje debelosti z zdravili	
Andrej Janež	81
2. PREHRANA IN ZDRAVJE	89
Intermitentno postenje – prehranski vzorci, njihova vloga in pomen za metabolno zdravje	
Špela Volčanšek	91
“Modne” diete v klinični praksi: Ornish vs. Atkins?	
Borut Jug	101
Varovalne diete za krepitev srčno-žilnega zdravja	
Zlatko Fras	107
Prehranski izzivi pri (rekreativnih) športnikih	
Nada Rotovnik Kozjek	133
3. ENDOKRINOLOGIJA	143
Odpoved nadledvičnic zaradi zdravil	
Tomaž Kocjan	145
Posledice zdravljenja z radioaktivnim jodom	
Edvard Pirnat	155
Endokrinološka obravnava odraslih oseb s spolno disforijo	
Katarina Mlekuš Kozamernik, Tina Krokter Kogoj	163
Predstavitev posodobljenih slovenskih smernic za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2	
Draženska Pongrac Barlovič	173

4. PNEVMOLOGIJA	181
Pristop k plevralnemu izlivu	
Zala Leštan, Matjaž Turel	183
Zaviralci receptorjev beta in obstruktivne bolezni pljuč	
Sabina Škr gat	195
Spremenjen pogled na tuberkulozo v pogojih ukrajinske begunske krize	
Petra Svetina	203
Makrolidni antibiotiki pri zdravljenju kroničnih pljučnih bolezni	
Matevž Harlander, Maja Badovinac	211
5. HEMATOLOGIJA IN REVMATOLOGIJA	219
Anemije – zakaj so vedno pogostejše?	
Barbara Skopec, Nejc Pulko	221
Spremembe kože in sluznic pri krvnih boleznih	
Biljana Todorova, Tajda Starman	229
Kako iz oblike proteinograma sklepamo na diferencialno diagnozo krvnih in drugih bolezni?	
Matija Rozman, Saša Anžej Doma	237
Sindrom VEXAS – novo odkrita avtoimunska bolezen pri odraslih	
Alojzija Hočev ar	243
6. GASTROENTEROLOGIJA	249
Preprečevanje in sledenje bolnikov s portalno hipertenzijo in algoritmi zdravljenja varikoznih krvavitev	
Samo Plut	251
Obravnava bolnikov s predrakavimi spremembami v želodcu in požiralniku	
Jan Drnovšek	257
Ali lahko registri izboljšajo obravnavo bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo	
David Drobne	265
Sondno hranjenje pri bolnikih z napredovalo demenco	
Luka Strniša	273
7. KARDIOLOGIJA IN INTENZIVNA INTERNA MEDICINA	281
Kronično srčno popuščanje – celovit pregled sodobnega zdravljenja	
Renata Okrajšek, Miran Šebeštjen	283
Depresija in hipertenzija	
Jana Brguljan Hitij	293
Prepoznavna sepse in pristop k zdravljenju	
Jernej Berden	297
Oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom	
Tomaž Goslar	305
Votla vena in nadomeščanje tekočine	
Hugon Možina	311

8. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI.....	315
Izpostavljenost radioaktivnemu jodu ob jedrski nesreči	
Katja Zaletel.....	317
Akutne in kronične posledice uživanja pripravkov kanabidiola (CBD)	
Miran Brvar.....	325
Kemijski povzročitelji endokrinih motenj v Sloveniji	
Matej Rakuša, Miran Brvar.....	335
Akutna jetrna porfirija	
Borut Štabuc.....	343
9. SPECIALISTIČNA OBRAVNAVA V USMERJENIH INTERNISTIČNIH STROKAH.....	349
Zakaj in kako napotiti bolnika s hipertenzijo v specialistično ambulantno?	
Primož Dolenc, Barbara Salobir, Andrej Erhartič, Jana Brguljan Hitij.....	351
Napotitev pacienta v nefrološko ambulantno	
Vanja Peršič.....	357
Starostnik in kronična ledvična bolezen	
Andreja Marn Pernat.....	363
Koga in kako napotiti na specialistični pregled k alergologu / kliničnemu imunologu	
Mitja Košnik, Peter Kopač, Mark Kačar, Mihaela Zidarn, Nika Lalek, Nissera Bajrović.....	369
Perfuzijska scintigrafija srca z obremenitvijo – koga napotiti?	
Monika Štalc.....	379

SEZNAM AVTORJEV

- Asist. dr. Saša Anžej Doma, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Maja Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Nissera Bajrović, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Dr. Jernej Berden, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Milena Blaž Kovač, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, enota Šiška, Derčeva 5, SI-1000 Ljubljana; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, SI-1000 Ljubljana;
- Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Mag. Primož Dolenc, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Jan Drnovšek, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. David Drobne, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Andrej Erhartič, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Doc. dr. Tomaž Goslar, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Jug, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Mark Kačar, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Asist. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik ; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med., višji zdravstveni svetnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Tina Krokter Kogoj, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Nika Lalek, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik

- Zala Leštan Ramovš, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof. dr. Andreja Marn Pernat, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Marko Miklič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Asist. Katarina Mlekuš Kozamernik, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Doc. dr. Hugon Možina, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Dr. Renata Okrajšek, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Program za napredovalo srčno popuščanje in presaditve srca, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Vanja Peršič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Tadeja Pintar, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Doc.dr. Edvard Pirnat, dr. med., Oddelek za bolezni ščitnice, Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 4, SI-1000 Ljubljana
- Samo Plut, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Prof.dr. Draženka Pongrac Barlovič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
- Nejc Pulko, dr. med., Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, SI-2000 Maribor

- Matej Rakuša, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prof.dr. Rotovnik Kozjek, dr. med., Oddelek za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Matija Rozman, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prim. mag. Barbara Salobir, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Jure Salobir, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Barbara Skopce, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Tajda Starman, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Luka Strniša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana
- Petra Svetina, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik
- Prof. dr. Miran Šebeščen, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Program za napredovalo srčno popuščanje in presaditve srca, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škrget, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., višji zdravstveni svetnik, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Biljana Todorova, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Prim. mag. Matjaž Turel, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana

- Špela Volčanšek, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Mihaela Zidarn, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Kristina Ziherl, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, SI-4204 Golnik



ČEZMERNÁ TELESNÁ MASA IN DEBELOST

1/

POSEBNOSTI PLJUČNIH BOLEZNI PRI DEBELIH

SPECIFICITIES OF LUNG DISEASE IN OBESE

KRISTINA ZIHERL

IZVLEČEK

V zadnjih petdesetih letih smo v zahodnem svetu priča naraščajoči razširjenosti (prevalenci) debelosti. Približno 22 % Slovencev je debelih in 12 % smrti je posredno ali neposredno povezanih z debelostjo. Debelost vpliva na fiziologijo dihanja tako v budnosti kot med spanjem, lahko tudi na druge pljučne bolezni, predvsem na astmo in kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB). Obstruktivna spalna apneja (angl. obstructive sleep apnea, OSA) in sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (angl. kratica OHS) sta bolezni, ki sta pogosto in lahko tudi vzročno povezani z debelostjo. Debeli imajo pogostejše astmo. Značilno za debele bolnike z astmo je, da imajo pogostejša poslabšanja astme, večjo porabo inhalacijskih zdravil, pogostejše obiščeje urgentne centre in so večkrat hospitalizirani. Pri debelem bolniku z astmo moramo pomisliti tudi na pridruženo OSA, saj so lahko nočni simptomi posledica tako ene kot druge bolezni, pri čemer neodkrita in nezdravljena OSA vodi v slabši nadzor nad astmo. Kombinacija debelosti, OSA in KOPB poslabšuje nočno in dnevno hipoksemijo in hiperkapnijo, zaradi aktiviranja simpatičnega živčnega sistema pa prihaja do povečane srčno-žilne obolevnosti. Bolnike z OSA in KOPB (t. i. sindromom prekrivanja) dodatno ogroža razvoj dihalne odpovedi, pljučne hipertenzije in cor pulmonale v primerjavi z bolniki, ki imajo le KOPB, zato je posebej pomembno, da debele bolnike s KOPB testiramo na OSA.

Ključne besede: debelost, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, obstruktivna spalna apneja, sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti.

ABSTRACT

Over the past 50 years, we have seen a growing prevalence of obesity in the Western world. About 22% of Slovenians are obese, 12% of deaths are directly or indirectly related to obesity. Obesity affects the physiology of breathing, both in wakefulness and during sleep. It can also affect other lung diseases, especially asthma and COPD. Obstructive sleep apnoea (OSA) and obesity hypoventilation syndrome (OHS) are diseases that are common, and may be causally related to obesity. The obese have more often asthma. Obese asthma patients have more frequent asthma exacerbations, increased consumption of inhaled medications, more visits of emergency centers and are more often hospitalized. In the case of obese asthmatic, we should also think of comorbid OSA, as night symptoms can be caused by both diseases, while undiscovered and untreated OSA leads to poorer control of asthma. The combination of obesity, OSA and COPD exacerbates night and day hypoxemia and hypercapnia, activating the sympathetic nervous system, resulting in inc-

reased cardiovascular morbidity. Patients with OSA and COPD (overlap syndrome) are at additional risk of developing respiratory failure, pulmonary hypertension, and cor pulmonale compared to those with only COPD, so it is particularly important to test obese patients with COPD on OSA.

Keywords: obesity, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, obstructive spalna apneja, sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti.

EPIDEMIOLOGIJA DEBELOSTI V SLOVENIJI

Debelost opredelimo z indeksom telesne mase (ITM) 30 kg/m^2 , o bolezenski debelosti pa govorimo, ko ITM preseže 40 kg/m^2 ali ITM preseže 35 kg/m^2 pri pridruženih resni bolezni, povezani z debelostjo (1). V zadnjem stoletju, zlasti v zadnjih petdesetih letih, smo v zahodnem svetu pričali vse večji razširjenosti debelosti tako pri odraslih kot pri otrocih. Približno 56 % Slovencev ima čezmerno telesno maso ($\text{ITM} > 25 \text{ kg/m}^2$), povprečni ITM znaša $26,7 \text{ kg/m}^2$ in kar 22 % Slovencev je debelih. Ocenjujemo, da je 12 % smrti posredno ali neposredno povezanih z debelostjo. Debelost je tretji najpogostejši dejavnik tveganja smrti pri Slovencih (2).

Debelost vpliva na fiziologijo dihanja tako v budnosti kot med spanjem, lahko tudi na druge pljučne bolezni. Obstruktivna spalna apneja (OSA) in sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti (*angl.* obstructive hypoventilation syndrome, OHS) sta bolezni, ki sta pogosto in lahko tudi vzročno povezani z debelostjo.

POSEBNOSTI FIZIOLOGIJE DIHANJA PRI DEBELIH

Glavna značilnost respiratorne fiziologije pri debelih je znižanje pljučnih volumnov, pri čemer gre za linearno znižanje totalne pljučne kapacitete (TLC) glede na ITM ter za eksponentno znižanje funkcionalne rezidualne kapacitete (FRC) in ekspiratornega rezidualnega volumna (ERV). Bolezensko debeli diha blizu rezidualnega volumna, učinek pa je še toliko bolj izrazit v ležečem položaju (3). Zanimiv je podatek, da je največje znižanje ERV in FRC vezano na prehod med čezmerno prehranjenimi in debelimi ($\text{ITM} 30 \text{ kg/m}^2$) (4).

Dihanje z nižjimi pljučnimi volumni vodi v večjo kolapsibilnost spodnjih in zgornjih dihalnih poti. Kolapsibilnost spodnjih dihalnih poti in pozitivni plevralni tlaki povzročajo slabo pre-dihanost pljuč in atelektaze v bazalnih predelih pljuč, ki so dobro prekrvljena. Tako pride do neujemanja ventilacije s perfuzijo. Zaradi kopičenja maščevja v prsni steni, preponi in trebuhu je znižana podajnost pljuč in zlasti prsnega koša. Zaradi znižane podajnosti celotnega respiratornega sistema in povečane kolapsibilnosti dihalnih poti se poveča dihalno delo (5). Tudi mišična zmogljivost, ki jo merimo z maksimalno prostovoljno ventilacijo, je pri debelih znižana in pretežno vezana na disfunkcijo prepone, ki se preveč razteza (6). Tako podajnost respiratornega sistema kot mišična zmogljivost sta dodatno znižani v ležečem položaju (5).

Zaradi neujemanja ventilacije s perfuzijo so debeli bolj nagnjeni k razvoju hipoksemije, h kateri prispeva tudi nizka vrednost FRC, ki služi kot rezervoar kisika (7). Debeli imajo pri mirnem dihanju večjo porabo kisika kot nedeбели in znižano ventilatorno rezervo, zato ob blažjih stresih hitreje razvijejo dihalno odpoved (8).

Debeli se razlikujejo tudi po ventilatornem odgovoru na CO_2 , na katerega do določene mere vpliva nenormalna mehanika dihanja, verjetno pa tudi mišična šibkost, okrnjen »drive« za dihanje, slaba kompenzacija ventilatornega bremena in povečano dihalno delo. Debeli, ki imajo okrnjen odziv na hiperkapnijo in hipoksijo, veliko verjetneje razvijejo OHS (5,9).

MOTNJE DIHANJA V SPANJU IN DEBELOST

Najpogostejši motnji dihanja v spanju sta OSA in OHS. Razširjenost OSA pri debelih presega 40 % (10) in kar 70 % bolnikov z OSA je debelih (11). OHS je po definiciji hipoventilacijski sindrom debelih, če drugih vzrokov hipoventilacije ne najdemo (12). Razširjenost OHS se linearno povečuje glede na ITM in kar 48 % bolnikov z ITM > 50 kg/m² ima OHS (13). Večina (85 %) bolnikov z OHS ima tudi OSA (3).

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA IN DEBELOST

Obstruktivna spalna apneja (OSA) je bolezen, pri kateri med spanjem zaradi različnih vzrokov prihaja do zoženja zgornje dihalne poti na ravni mehkega neba, jezika in poklopca (11). OSA je zelo razširjena v splošni populaciji in je tretja najpogostejša kronična bolezen dihalnega sistema, takoj za astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo. Klinično pomembna je pri 14 % odraslih moških in 5 % odraslih žensk (14). Razširjenost narašča s starostjo in čezmerno telesno maso, pri ženskah se pojavi predvsem ob nastopu menopavze (10). Debelost je pomemben, a ne edini dejavnik tveganja za razvoj OSA; depoziti maščevja v področju vratu ter mišicah žrela in jezika namreč zožijo žrelo, ki ob sicer dodatnem fiziološkem zoženju med spanjem zaradi zmanjšanja mišičnega tonusa lahko privede do delne ali popolne zapore zgornje dihalne poti (11).

Če ima debeli pridruženo OSA, pride zaradi dihanja na nižjih dihalnih volumnih (blizu FRC ali celo RV) do bolj izrazitega nihanja kisika v krvi ponoči in s tem do hitrejšega razvoja hipoksemije (15). Ob tem je večje število prekinitev dihanja pri OSA (višji apneja hipopneja indeks) povezano z višjo ravnijsko delnega tlaka ogljikovega dioksida (pCO₂) (16).

SINDROM ALVEOLNE HIPOVENTILACIJE ZARADI DEBELOSTI

Sindrom alveolne hipoventilacije zaradi debelosti je po definiciji bolezen debelih. OHS fenotipsko delimo v tri skupine: i) OHS s pridruženo OSA, ii) OHS z nočno hipoventilacijo in iii) OHS kot posledica kombinacije OSA in nočne hipoventilacije. Učinkovitost različnih načinov podpore dihanja med spanjem je odvisna od fenotipa (17).

Pri OHS s pridruženo OSA se med apnejami in hipopnejami kopiči ogljikov dioksid, ki ga v času hiperpneje bolniki ne uspejo izdihati (18), kar je zlasti izrazito v REM fazi spanja in odvisno tudi od trajanja apnej oziroma hipopnej (19). Ob tem se zaradi akutnih porastov pCO₂ kopiči bikarbonat, ki znižuje ventilatorni odgovor na hiperkapnijo in vodi v dnevno hiperkapnijo (20). Pri bolnikih z OHS, ki nimajo OSA, je mehanizem razvoja dnevne hiperkapnije povezan s povečanim bremenom dihanja zaradi relativne šibkosti dihalnih mišic, povečanega dihalnega dela in znižane compliance dihalnega sistema. Pri debelih je zaradi opisanih mehanizmov okrnjena mehanika dihanja, kar vodi v zadrževanje CO₂. Debeli imajo običajno povišane vrednosti leptina, a pogosto tudi leptinsko rezistenco, kar vodi v znižano spodbudo za dihanje in v hiperkapnijo. Oboje posredno preko zavrtega ventilatornega odgovora povzroča dnevno hiperkapnijo (13).

ASTMA PRI DEBELIH

Debelost je pri bolnikih z astmo zelo pogosta soobolevnost in tudi razširjenost astme je pri debelih večja kot v splošni populaciji (21).

Debelost lahko preko različnih mehanizmov vodi v astmo. Zaradi spremenjene fiziologije dihanja pri debelih in dihanja blizu zapiralnega volumna prihaja do trganja pregrad med

alveoli in bronhioli ter s tem do omejitve pretoka zraka. Maščobno tkivo je proinflamatorno, sproščajo se adipokini, povečan je oksidativni stres in znižana raven progesterona, debeli pa imajo pogostejše bolezni, ki prav tako vplivajo na pojavnost astme (gastroezofagealna refluksna bolezen, OSA, sladkorna bolezen) (22). S povečevanjem ITM bolniki pogostejše poročajo o dispneji in piskanju, a ne gre za povečano bronhialno preodzivnost. Zato ni jasno, ali gre za simptome, povezane z debelostjo zaradi spremenjene mehanike dihanja, ali za astmo (23). Pri nekaterih debelih bolnikih z astmo je prisotna neobčuljivost na glukokortikoide (24), s povečevanjem ITM pa se znižuje delež bolnikov z dobro kontrolirano astmo (25).

Fenotipsko razlikujemo dva tipa astme, povezane z debelostjo – atopijsko astmo z zgodnjim začetkom (t. i. early-onset atopijska astma), ki se zaplete z debelostjo, in neatopijska astma s poznim začetkom (t. i. late-onset neatopijska astma) pri debelih ženskah. Značilno za debele bolnike z astmo je, da imajo pogostejša poslabšanja astme in večjo porabo inhalacijskih zdravil ter tudi pogostejše obiščejo urgentne centre in so večkrat hospitalizirani (26).

Pri debelih z astmo moramo pomisliti tudi na pridruženo OSA, saj so lahko nočni simptomi posledica tako ene kot druge bolezni, pri čemer neodkrita in nezdavljena OSA vodi v slabši nadzor nad astmo (27).

KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN PRI DEBELIH

Pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) gre za nereverzibilno zaporo v dihalnih poteh. Tako debelost kot KOPB vodita v znižanje pljučnih volumnov, sistemsko vnetje in hipoksemijo (28). Kombinacija debelosti, OSA in KOPB poslabšuje nočno in dnevno hipoksemijo in hiperkapnijo. Zaradi aktiviranja simpatičnega živčnega sistema pa prihaja do povečane srčno-žilne obolevnosti (29). Ker bolnike, ki imajo OSA in KOPB (t. i. sindrom prekrivanja), dodatno ogroža razvoj dihalne odpovedi, pljučne hipertenzije in *cor pulmonale* v primerjavi z bolniki, ki imajo le KOPB, je posebej pomembno, da debele bolnike s KOPB testiramo na OSA (30). Debelost v začetnih stadijih KOPB neugodno vpliva na preživetje zaradi obremenitvene dispneje in s tem manjše telesne dejavnosti, na pridobivanje telesne mase in izgubo puste mišične mase pa dodatno neugodno vpliva zdravljenje s steroidi. Z napredovanjem KOPB postane nizek ITM neugoden prognostični dejavnik (28).

LITERATURA

1. What Is Morbid Obesity? | Defining Morbid & Severe Obesity | OMA [Internet]. Dosegljivo 02.10.2022 na URL: <https://obesitymedicine.org/what-is-morbid-obesity/>.
2. Obesity - Our World in Data [Internet]. Dosegljivo 02.10.2022 na URL: <https://ourworldindata.org/obesity>.
3. Pépin JL, Timsit JF, Tamisier R, Borel JC, Lévy P, Jaber S. Prevention and care of respiratory failure in obese patients. *Lancet Respir Med* 2016;4:407–18.
4. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827–33. Dosegljivo 02.10.2022 na URL: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.3.827>.
5. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13:203–10.
6. Sharp JT, Druz WS, Kondragunta VR. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:32–7.

7. Villars PS, Kanusky JT LM. Functional residual capacity: the human windbag. *AANA J* 2002;70:399–407.
8. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:883–6.
9. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CC, Schwartz AR, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1477–84.
10. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006–14.
11. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237–45.
12. Shah NM, Shrimanker S, Kaltsakas G. Defining obesity hypoventilation syndrome. *Breathe* 2021;17:1–7.
13. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:218–25.
14. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310–8.
15. Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1243–64.
16. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832–8.
17. Simonds AK, ed. ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation [Internet]. European Respiratory Society; 2015. Dosegljivo 02.10.2022 na URL: <https://books.ersjournals.com/content/9781849840767/9781849840767>
18. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. CO₂ homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000;88:257–64.
19. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: Impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007;131:148–55.
20. De Athayde RAB, Filho JRB de O, Filho GL, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: A current review. *J Bras Pneumol* 2018;44:510–8.
21. Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med* 2022;132:1–9.
22. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: A coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med* 2013;107:1287–300.
23. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:755–67.
24. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:741–9.
25. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495–503.
26. Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and obesity: Two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J Clin Med* 2021;10:1–21.
27. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and obstructive sleep apnea overlap: What has the evidence taught us? *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1345–57.
28. Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ. Obesity and the lung: 5 · Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63:1110–7.
29. Voulgaris A, Archontogeorgis K, Pataka A, Flaris AN, Ntoliou P, Bonsignore MR, et al. Burden of comorbidities in patients with OSAS and COPD-OSAS overlap syndrome. *Med* 2021;57:1–10.
30. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev* 2019;28:190064.

ARTERIJSKE/VENSKE ŽILNE BOLEZNI IN DEBELOST

VASCULAR DISEASES (ARTERIAL / VENOUS) AND OBESITY

MARKO MIKLIČ

IZVLEČEK

Debelost s kroničnim vnetjem povzroča prokoagulantno motnjo v hemostazi, ki z dodatno okrnjeno fibrinolizo poveča tveganje za arterijsko in vensko trombozo. Hkrati vnetje pospešuje napredovanje ateroskleroze, medtem ko adipokini povzročajo insulinsko rezistenco s posledičnim razvojem sladkorne bolezni in dislipidemije. Z vse večjim številom ljudi s čezmerno telesno maso in debelostjo zdravniki tako vse pogosteje obravnavamo bolnike z žilnimi boleznimi in hkratno debelostjo. Predlagamo celostno obravnavo, vključitev bolnikov v organizirane programe hujšanja in telesne vadbe ter aktivno iskanje in zdravljenje spremljajočih bolezni, kot so sladkorna bolezen, hiperlipidemija in arterijska hipertenzija. Zdravila z dokazanim ugodnim učinkom na srčno-žilni sistem in hkratno debelost se zdijo najboljša izbira. V primeru revaskularizacije imajo prednost minimalno invazivni intervencijski posegi, saj je tveganje perioperativnih zapletov ob debelosti manjše kot pri klasični operaciji. Pri izbiri antikoagulacijskih zdravil smo pozorni na ustreznost odmerka in dokazano učinkovitost zdravil tudi pri bolnikih s povišanim indeksom telesne mase. Prognostični vpliv debelosti na umrljivost bolnikov z žilno boleznijo sicer ni povsem jasen, a negativen vpliv debelosti na kakovost življenja bolnikov in večorgansko prizadetost zahteva agresivno multidisciplinarno zdravljenje.

Ključne besede: debelost, periferna arterijska bolezen, venska trombembolija.

ABSTRACT

Obesity causes chronic inflammation, which leads to a procoagulant disorder in hemostasis and impaired fibrinolysis, that increases the risk of arterial and venous thrombosis. At the same time, inflammation accelerates the progression of atherosclerosis, while adipokines cause insulin resistance with the consequent development of diabetes and dyslipidemia. With the increase in the number of overweight and obese people, physicians are nowadays often faced with treating obese patients with concomitant vascular diseases. A holistic approach is advised, patients are invited to participate in organized weight loss and physical exercise programs, and treatment of accompanying diseases, such as diabetes, hyperlipidemia, and arterial hypertension, is indicated. Drugs with a proven beneficial effect on the cardiovascular outcomes and concomitant obesity seem to be the best choice. If revascularization is needed, minimally invasive interventions are preferred, as the risk of perioperative complications in obesity is lower than in classical surgery. When choosing the type of anticoagulation drug, attention

must be given to the appropriate dose and proven effectiveness of the drug in patients with an elevated body mass index. The prognostic impact of obesity on the mortality of patients with vascular disease is not entirely clear, but the negative impact of obesity on the quality of life of patients and multi-organ involvement requires aggressive multidisciplinary treatment.

Keywords: obesity, peripheral artery disease, venous thromboembolism

UVOD

Debelost je zapletena večfaktorska bolezen, ki s porušeno metabolno homeostazo vodi v inzulinsko rezistenco, dislipidemijo in povečano tveganje srčno-žilnih bolezni. Slednje so v razvitem svetu glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti, zato je smiselno, da dodatno pozornost namenimo preprečevanju in zdravljenju zapletov debelosti ter bolnikom nudimo celostno obravnavo, s čimer jim omogočimo ugodno prognozo.

V zadnjih desetletjih beležimo postopno povečevanje razširjenosti debelosti tako pri odraslih kot pri otrocih. Ocenjujejo, da ima v Evropi že skoraj 60 % odraslih čezmerno telesno težo ali debelost (1). Samo v Sloveniji je leta 2020 delež odraslih z debelostjo dosegel že 20 % (2). Porast deleža mladostnikov z debelostjo pričakovano pomeni tudi večje število bolnikov z žilnimi boleznimi v odraslosti (3).

Debelost je znan dejavnik tveganja za razvoj arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni in hiperlipidemije ter je sestavni del metabolnega sindroma. Vsi ti dejavniki so dokazano povezani z večjim tveganjem za miokardni infarkt in možgansko kap, hkrati pa populacijske raziskave kažejo dodaten neodvisen vpliv čezmerne telesne mase in debelosti na povečano pojavnost periferne arterijske bolezni (PAB) (4) in venske tromboembolije (VTE) (5).

Ateroskleroza in tromboza, ki je posledica razpoka aterosklerotičnega plaka, sta najpogostejša vzroka arterijskih bolezni. Debelost preko inzulinske rezistence, kroničnega vnetja, hiperlipidemije in endotelne disfunkcije vpliva na nabiranje penastih celic in nastanek aterosklerotičnih plakov, ki ožijo svetlino žile. Z dodatno prokoagulantno motnjo hemostaze in okrnjeno fibrinolizo ob debelosti se poveča tudi verjetnost arterijske tromboze. Dodatno se kroničnemu vnetju in motnji hemostaze pri bolnikih z debelostjo zaradi telesne neaktivnosti in povečanega znotrajtrebušnega tlaka pridruži še povečana staza krvi v spodnjih udih. Skupaj tvorijo tako imenovano Virchowovo triado, ki je patofiziološki temelj nastanka venskih krvnih strdkov.

Debelost je tudi pomemben dejavnik tveganja kronične povrhnje venske insuficience in limfedema spodnjih udov, a slednjega v tem prispevku ne bomo obravnavali.

NAGNJENOST K TROMBOZI PRI DEBELOSTI

Od številnih presnovnih sprememb ob debelosti sta poglavitna vzroka povečanega tveganja tromboze kronično vnetje in okrnjena fibrinoliza. Dodatno se preko hormonov in presnovnih mediatorjev, ki se izločajo iz maščobnega tkiva, spremenita fina regulacija hemostaze in endotelna funkcija žilnega sistema.

KRONIČNO VNETJE

Za debelost je značilno kopičenje trebušnega in podkožnega maščobnega tkiva, ki z izločanjem citokinov in hormonov vpliva na delovanje drugih organov. Hipertrofirane maščobne

celice sproščajo monocitni kemoatraktantni protein 1 (MCP-1), ki povzroči infiltracijo maščobnega tkiva z makrofagi. Slednja je bolj izražena v trebušnem maščevju kot v podkožnem maščevju. Interakcija med infiltriranimi vnetnimi celicami v maščevju in adipociti povzroči izločanje provnetnih citokinov, kot so interleukin 6 (IL-6) in tumor nekrotizirajoči faktor- α (TNF- α), ti pa spodbujajo nastanek proteinov akutne faze vnetja v jetrih. Porast vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) posredno kaže na vnetni proces ob debelosti, ki nato vpliva tudi na druge organe, vključno s srčno-žilnim sistemom (6). Kronično vnetje aktivira žilni endotel in trombocite, ki skupaj s vnetnimi celicami spodbudijo nastanek in sproščanje faktorjev strjevanja krvi. Tkivni faktor, ki se izrazi na površini celic, preko koagulacijske kaskade sproži tvorbo trombina, hkrati pa kronično vnetje zavre aktivnost endogenih antikoagulantov, kot so antitrombin, protein C in inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI). Porušeno ravnotežje v hemostazi poveča tveganje trombotičnih zapletov. Dodatno se poveča tudi izražanje adhezijskih molekul, vključno s P-selektinom, ki nato preko interakcij med endotelnimi celicami in levkociti ter med trombociti in levkociti vodi do nastanka tromboze. V številnih raziskavah so potrdili, da lahko debelost obravnavamo kot sistemsko vnetno bolezen (7).

OKRNJENA FIBRINOLIZA

Razgradnja krvnih strdkov s fibrinolizo je natančno uravnavan proces, pri katerem ima pomembno vlogo inhibitor aktivatorja plazminogena-1 (PAI-1). Slednji je serinska proteaza, ki zavira učinek tkivnega plazminogen aktivatorja (tPA), ter se sprošča iz žilnega endotela, jeter in maščobnega tkiva. Posamezniki s trebušno debelostjo imajo zato v plazmi povišane vrednosti PAI-1, hkrati pa se zaradi kroničnega vnetja preko učinka TNF- α še dodatno poveča izražanje gena PAI-1 v maščobnem tkivu (8). Debelost tako vodi v okrnjeno fibrinolizo in večje tveganje za trombozo.

ADIPOKINI

Adipociti izločajo presnovne mediatorje in hormone, adipokine, ki imajo tako parakrini kot endokrini učinek. Najbolj znan hormon, ki se izloča iz maščobnega tkiva, je leptin, ki vpliva na uravnavanje teka in porabo energije. Hkrati z aktivacijo svojega receptorja na endotelnih celicah in trombocitih spodbudi sintezo tromboksana in aktivacijo receptorja za fibrinogen, kar povzroči povečano agregacijo trombocitov, medtem ko preko zmanjšane proizvodnje dušikovega oksida poslabša endotelno disfunkcijo. Na drugi strani pa maščobno tkivo izloča tudi hormone z zaščitno, protitrombotično vlogo. Adiponektin poveča občutljivost na inzulin v mišicah in jetrih, poveča oksidacijo prostih maščobnih kislin in hkrati spodbuja nastanek dušikovega oksida v endotelnih celicah in sintezo protivnetnega citokina IL-10 v makrofagih ter zavira izražanje tkivnega faktorja, proliferacijo gladkoceličnih mišičnih celic in z vnetjem sproženo transformacijo makrofagov v penaste celice. Ob napredovanju debelosti pride do znižanja vrednosti adiponektina v plazmi, kar vodi v inzulinsko rezistenco, poveča tveganje za trombozo in pospešuje aterosklerozo (9).

VPLIV DEBELOSTI NA POJAVNOST IN ZAPLETE ŽILNIH BOLEZNI

Neposreden vpliv debelosti na PAB težko ocenimo, saj imata obe bolezni številne skupne dejavnike tveganja, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in hiperlipidemija. Poleg tega PAB pogosto odkrijemo šele v poznem stadiju, saj slabša telesna zmogljivost bolnikov z debelostjo omejuje nastop klasičnih simptomov, kot je intermitentna klavdikacija, vse do

nastopa kritične ishemije. Pogosto PAB pri bolnikih z debelostjo in hkratno sladkorno boleznijo s periferno nevropatijo ob odsotnosti bolečin tudi spregledamo. Kljub temu raziskave kažejo povečano tveganje PAB pri bolnikih z debelostjo, medtem ko kaže, da je vpliv debelosti večji pri ženskah kot pri moških (3). Tveganje PAB s klinično sliko kritične ishemije je lahko do 1,5 krat večje pri bolnikih z debelostjo kot pri ljudeh z normalno telesno maso (10).

Debelost je povezana s približno dvakrat do petkrat večjim tveganjem VTE. To tveganje se s povečevanjem indeksa telesne mase povečuje in velja tako za globoko vensko trombozo kot za pljučno embolijo (5,11). Moški s centralnim tipom debelosti in povečanim obsegom pasu imajo kar 3,5-krat večje tveganje VTE, medtem ko je to tveganje pri ženskah s centralnim tipom debelosti do 2,2-krat večje kot pri posameznikih z normalno telesno maso (12). Prepoznavna venske tromboze je pri bolnikih z debelostjo lahko otežena zaradi pridruženih stanj, kot so varice in limfedem spodnjih udov, ki zakrijejo klinične znake bolezni, preiskave s klasičnimi diagnostičnimi metodami, kot je ultrazvočni pregled ven, pa so drage in pri bolnikih z morbidno debelostjo lahko tudi manj zanesljive (13).

POSEBNOSTI ZDRAVLJENJA ŽILNIH BOLEZNI PRI DEBELOSTI

Pri bolnikih s PAB in debelostjo zdravljenje temelji na istih načelih kot pri ostalih bolnikih s PAB. V ospredju je zdrav življenjski slog z opustitvijo kajenja, redno telesno dejavnostjo in uživanjem mediteranske diete. Bolnikom z debelostjo nudimo pomoč pri hujšanju ter jih vključimo v organizirane programe hujšanja in telesne vadbe. Potrebna je celostna obravnava z uravnavanjem vseh dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni.

Zdravila, ki jih lahko uporabimo za zdravljenje sladkorne bolezni, kot so peptidni agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1) in zaviralci natrijevih glukoznih koprenasalcev 2 (SGLT2), imajo dokazano ugodni učinek na manjšo pojavnost srčno-žilnih zapletov ter hkrati znižajo telesno maso tudi pri bolnikih s PAB (14,15).

Pri bolnikih z debelostjo in PAB, ki potrebujejo invazivne posege, tako znotrajžilne interventne radiološke posege kot kirurško revaskularizacijo, lahko pričakujemo več zapletov na vstopnem mestu, vključno z večjim tveganjem okužbe in slabšega celjenja rane. Minimalno invazivni posegi imajo tako prednost pred večjimi kirurškimi posegi, saj je pri slednjih večje tudi perioperativno tveganje ob anesteziji.

Pri zdravljenju VTE ob debelosti moramo posebno pozornost nameniti pravilnemu odmerjanju antikoagulacijskih zdravil. Nizkomolekularne heparine (NMH) odmerjamo glede na bolnikovi telesno maso in ledvično funkcijo, medtem ko pri izbiri začetnega odmerka nefrakcioniranega heparina upoštevamo samo telesno maso. Ustreznost odmerka NMH pri bolnikih z veliko telesno maso lahko preverimo z meritvijo vrednosti antiXa. Ob odsotnosti kontraindikacij so za večino bolnikov z VTE zdravljenje izbire neposredni peroralni antikoagulant (NOAK). Mednarodna priporočila predlagajo uporabo NOAK pri bolnikih z VTE in telesno maso do 120 kg ali indeksom telesne mase (ITM) do 40 kg/m², medtem ko pri bolnikih z višjo telesno maso oziroma ITM > 40 kg/m² predlagajo standardne odmerke rivaroksabana ali apiksabana oziroma klasično zdravljenje z nizkomolekularnimi heparini in zaviralci vitamina K (16). Uporabo dabigatrana in edoksabana pri bolnikih z morbidno debelostjo zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej populaciji bolnikov odsvetujejo. Zaenkrat smo pri nas še zadržani do uporabe vseh NOAK pri bolnikih s telesno maso > 140 kg.

VPLIV DEBELOSTI NA NAPOVED IZIDA PRI BOLNIKIH Z ŽILNIMI BOLEZNIMI

Debelost je znan neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, a vpliv debelosti na napoved izida bolezni pri bolnikih z že izraženo PAB ali VTE ni povsem jasen.

Grafični prikaz umrljivosti bolnikov s PAB glede na vrednost ITM sledi J-krivulji, ki kaže, da je umrljivost najnižja pri bolnikih z ITM približno 25 kg/m². Pojavnost kliničnih zapletov se namreč s povečevanjem ITM potencialno povečuje. Izsledki raziskav kažejo, da je predvsem centralni tip debelosti s povečanim obsegom trebuha povezan z večjim številom srčnih in možganskožilnih zapletov ter posledično slabšo prognozo (17).

Pri bolnikih s PAB in hkratno debelostjo je letno zmanjšanje telesne zmogljivosti, ocenjene s 6-minutnim testom hoje, večje kot pri bolnikih z normalno telesno maso (8).

Po drugi strani pa nekatere raziskave (19) in metaanalize (20) kažejo, da je debelost oziroma povečanje ITM pri bolnikih s PAB povezano z manjšo umrljivostjo, stopnjo amputacij ali potrebo po intervenciji. To lahko pojasnimo z večjo komorbidnostjo bolnikov s PAB z normalno ali celo nizko telesno maso, ki so pogosto dolgoletni kadilci in imajo pridruženo kronično obstruktivno pljučno bolezen ali celo prikrito maligno bolezen. Tako imenovan paradoks debelosti opisujejo tudi pri bolnikih po srčnem infarktu. Vseeno se zdi, da ne gre za zaščitno vlogo debelosti, ampak za sistematično statistično napako (*angl. collider bias*), pri kateri ne upoštevamo vpliva debelosti na selekcijo preučevane populacije bolnikov, o čemer pišemo več v drugem prispevku v tem zborniku.

Debelost je manjši sprožilni dejavnik VTE, njen vpliv na ponovitev VTE pa ni povsem jasen. V raziskavah niso prišli do enotnih rezultatov, zato trdni zaključki za zdaj niso mogoči (21). Kljub temu je debelost pri nekaterih točkovnikih, ki nam pomagajo pri odločanju o trajanju antikoagulacijskega zdravljenja, dejavnik tveganja za ponovno VTE (22).

ZAKLJUČEK

Debelost v razvitem svetu, tudi v Sloveniji, dosega epidemične razsežnosti. S kroničnim vnetjem in preko vpliva adipokinov povzroča večorgansko prizadetost, ki lahko močno okrni bolnikovo kakovost življenja in hkrati poveča tveganje resnih srčno-žilnih zapletov. Zdravljenje bolnikov z žilno boleznijo in debelostjo tako zahteva multidisciplinaren pristop in skrbno izbiro zdravil, ki so dokazano učinkovita tudi pri tej skupini bolnikov. Znižanje telesne mase z zdravim načinom življenja, vključno z redno telesno aktivnostjo in primernim vnosom hranil, je temelj zdravljenja debelosti, saj tako dejavnik tveganja za ponovno VTE lahko zmanjšamo tudi pojavnost žilnih bolezni.

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report 2022. Regional Office for Europe: World Health Organization, 2022. Dosegljivo 18.09.2022 na URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>.
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje, NIJZ. Zdravstveni statistični letopis 2020. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2022. Dosegljivo 18.09.2022 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2020/3.2_cezmerne_hranjenost_in_debelost_2020.pdf.

3. Glise Sandblad K, Jern S, Åberg M, Robertson J, Torén K, Lindgren M, et al. Obesity in adolescent men increases the risk of venous thromboembolism in adult life. *J Intern Med* 2020;287:734–45.
4. Heffron SP, Dwivedi A, Rockman CB, Xia Y, Guo Y, Zhong J, et al. Body mass index and peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2020;292:31–6.
5. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med* 2015;277:573–84.
6. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1561–71.
7. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
8. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2:800–3.
9. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S–5S.
10. Hicks CW, Yang C, Ndumele CE, Folsom AR, Heiss G, Black JH 3rd, et al. Associations of Obesity With Incident Hospitalization Related to Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008644.
11. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig* 2019;57:376–9.
12. Horvei LD, Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction. *Eur J Epidemiol* 2014;29:821–30.
13. Dua A, Desai SS, Nodel A, Heller JA. The impact of body mass index on lower extremity duplex ultrasonography for deep vein thrombosis diagnosis. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1136–40.
14. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saeveireid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1288–99.
15. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018;137:405–7.
16. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021;19:1874–82.
17. Giugliano G, Brevetti G, Laurenzano E, Brevetti L, Luciano R, Chiariello M. The prognostic impact of general and abdominal obesity in peripheral arterial disease. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:280–6.
18. McDermott MM, Criqui MH, Ferrucci L, Guralnik JM, Tian L, Liu K, et al. Obesity, weight change, and functional decline in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 43:1198–204.
19. Ludhwani D, Wu J. Obesity Paradox in Peripheral Arterial Disease: Results of a Propensity Match Analysis from the National Inpatient Sample. *Cureus* 2019;11:e4704.
20. Lin DS, Lo HY, Yu AL, Lee JK, Chien KL. Mortality risk in patients with underweight or obesity with peripheral artery disease: a meta-analysis including 5,735,578 individuals. *Int J Obes (Lond)* 2022;46:1425–34.
21. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papatathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2022;58:1290.
22. Kyrle PA, Eichinger S. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012;108:1061–4.

SRČNO-ŽILNA OGROŽENOST IN PARADOKS DEBELOSTI

CARDIOVASCULAR RISK AND THE OBESITY PARADOX

BORUT JUG

IZVLEČEK

Debelost je posredni in neposredni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Posredno je povezana z moteno presnovo krvnih maščob, sladkorno boleznijo, arterijsko hipertenzijo in motnjami dihanja v spanju (t. i. kardiometaboličnim tveganjem), neposredno pa je neodvisni dejavnik tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost. Debelost pomembno vpliva na prepoznavanje, obvladovanje in razplet aterosklerotične žilne bolezni, srčnega popuščanja in motenj ritma (tj. nenadne srčne smrti in atrijske fibrilacije). Vpliv debelosti na srčno-žilne bolezni ni vedno enoznačen. Bolje ga lahko ocenimo z natančno opredelitvijo debelosti (npr. trebušna debelost oz. podkožna debelost), delno pa ga lahko pojasnimo s paradoksom debelosti. Paradoks debelosti pomeni, da je debelost povezana z večjo pojavnostjo srčno-žilnih bolezni, a manjšo pojavnostjo srčno-žilnih zapletov, ko je bolezen že izražena ali celo napredovala. Paradoks debelosti lahko tudi pojasni, zakaj hujšanje zmanjša presnovne motnje, a manj zanesljivo vpliva na srčno-žilno obolevnost in umrljivost. Obvladovanje debelosti je v populacijski medicini zato ključnega pomena za primarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov, medtem ko je v klinični medicini potreben individualiziran pristop, ki upošteva vrsto srčne bolezni, predvsem pa njeni izražенost in napredovalost.

Ključne besede: debelost, hujšanje, srčno-žilno zdravje, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija

ABSTRACT

Obesity affects cardiovascular risk indirectly and directly. Indirectly, obesity yields dyslipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension and sleep apnea (i.e., cardiometabolic risk). Directly, obesity represents an independent cardiovascular risk factor. Obesity impacts the diagnosis, management and outcomes of atherosclerotic vascular disease, heart failure and dysrhythmias (i.e., sudden cardiac death and atrial fibrillation). The association between obesity and cardiovascular diseases is far from straightforward, which can be explained by better appreciation of excess adiposity (e.g., cardiometabolic risk is predominantly associated with abdominal adiposity), but also by the obesity paradox. The obesity paradox encompasses the notion that obesity is associated with incident cardiovascular disease, but confers favorable prognosis once the disease is manifest or advanced. The obesity paradox may also explain why weight loss reduces cardiometabolic derange-

ments, but is inconclusively associated with reduced cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, in a population level, obesity management is a pivotal intervention for primary prevention of cardiovascular diseases, whereas on a clinical level a more tailored approach is warranted – depending on cardiovascular disease manifestation and severity.

Keywords: obesity, weight loss, cardiovascular health, heart failure, atrial fibrillation

UVOD

Debelost je bolezen, ki je današnjem razumevanju kompleksno prepletanje bioloških, psiho-socialnih in okolijskih vzrokov ter je povezana s številnimi zdravstvenimi zapleti (1). Med neugodnimi zapleti vodijo srčno-žilne bolezni, saj lahko večino umrljivosti (41 %) in invalidnosti (34 %) v povezavi z debelostjo pripišemo prav neugodnim srčno-žilnim zapletom (2).

Indeks telesne mase (ITM) je sicer dober epidemiološki kazalnik čezmerne telesne mase ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) in debelosti ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) na populacijski ravni, a je na ravni posameznika podvržen številnim omejitvam, saj je močno odvisen od starosti, spola, rase, telesne sestave in drugih osebnih okoliščin (3). Z natančno opredelitvijo presežka maščobe v telesu ocenimo srčno-žilno tveganje bolje kot z vrednostjo ITM. V zadnjih desetletjih se je uveljavilo predvsem ocenjevanje trebušne in ektopične maščobe, ki v primerjavi s podkožno maščobo natančneje napovedujeta tveganje za srčni infarkt, možgansko kap, srčno popuščanje in motnje srčnega ritma (1–3).

Trebušno debelost najpogosteje ocenjujemo s podatkom o obsegu pasu, s katerim dopolnimo in izboljšamo oceno srčno-žilne ogroženosti ob upoštevanju ITM in ostalih dejavnikov tveganja. Še nekoliko bolj natančno napovedno vrednost ponuja razmerje med obsegom pasu in telesno višino. Razmerje med podkožno maščobo in trebušno maščobo se lahko v isti kategoriji ITM pomembno razlikuje (2- do 3-krat) (4). Posamezniki z zvišano vrednostjo ITM, a malo trebušne maščobe, imajo ugoden profil dejavnikov tveganja in razmeroma majhno srčno-žilno ogroženost, kar imenujemo 'metabolno zdrava debelost' (1). Metabolno zdravo debelost danes razumemo kot prehodno stanje, v katerem se v zahodnem svetu v življenju znajde večina posameznikov. Trajanje prehoda med metabolno zdravo in metabolno tvegano debelostjo je sicer odvisno od različnih dejavnikov, pomemben pa je predvsem kot stopnja v procesu ogrožajoče debelosti, pri kateri lahko še najbolj preprečimo napredovanje srčno-žilnega tveganja.

Vse boljše in vse bolj dostopne slikovne metode so omogočile vpogled v prognostično vlogo tudi drugih zalog ektopičnega maščevja, zlasti zamaščenih jeter in obsrčnih prostorov (4). Zamaščena jetra so v tesni povezanosti s preostalimi kazalniki trebušne debelosti (npr. obsegom pasu) in inzulinske neodzivnosti, služijo pa kot dodaten kazalnik prehoda med metabolno zdravo in metabolno tvegano debelostjo.

Zamaščenost obsrčnih prostorov je novejši kazalnik tveganja. Razlikujemo perikardno in epikardno zamaščenost. Perikardna zamaščenost je povezana z dejavniki tveganja in je tudi napovednik srčno-žilne ogroženosti, ni pa neposredni dejavnik tveganja (5). Nasprotno pa je epikardna zamaščenost (maščevje med miokardom in visceralnim listom perikarda) metabolno bolj specifična, saj izvira iz embrionalnega rjavega maščevja in v žilje sprošča vnetne citokine ter se s tem bolj neposredno vpleta v patogenezo metabolnega sindroma in ateroskleroze (6).

DEBELOST IN POJAVNOST ATEROSKLEROTIČNE ŽILNE BOLEZNI

Presežna maščoba v telesu se vpleta v nastanek, razvoj in zaplete ateroskleroze posredno in neposredno (1). Posredno vpletanje razumemo v povezavi med skupnimi etiološkimi imenovalci (npr. nezdravimi prehranjevalnimi navadami, telesno nedejavnostjo in psihosocialnimi dejavniki tveganja) ter v povezavi z neugodnim kardiometaboličnim tveganjem, ki ga označujejo neodzivnost na inzulin, motena presnova krvnega sladkorja in krvnih maščob, arterijska hipertenzija in motnje dihanja v spanju. Neposredno vpletanje debelosti v aterosklerozo potrjujejo epidemiološke raziskave o debelosti kot neodvisnem dejavniku tveganja (ob upoštevanju vseh preostalih dejavnikov), pojasnjujemo pa jo z neugodnimi presnovnimi spremembami, vnetjem, oksidativnim stresom in neposrednimi učinki na žilno (endotelno) funkcijo in mikrocirkulacijo (1–3).

Epidemiološke raziskave kažejo tesno povezanost med čezmerno telesno maso in debelostjo ter tveganjem za koronarno bolezen. Povezava je odvisna od ITM, še bolj pa jo opredelimo z obsegom pasu ter razmerjem med obsegom pasu in telesno višino, odvisna pa je tudi od trajanja debelosti oziroma povečanega obsega pasu (7). Stopnja in trajanje debelosti torej napovedujeta aterosklerotično žilno tveganje. Ni pa povsem dorečeno, koliko k pripisljivemu tveganju prispeva neposredno debelost in koliko posamezni metabolični dejavniki tveganja (dislipidemija, neodzivnost na inzulin in arterijska hipertenzija).

DEBELOST IN POJAVNOST SRČNEGA POPUŠČANJA

Presežna maščoba v telesu okrne delovanje srčne mišice neposredno in posredno. Neposredni učinki vključujejo hipertrofijo, maščobno infiltracijo in fibrozne spremembe srčne mišice, kar vodi v togost srčnomišične relaksacije in diastolično disfunkcijo. Posredni učinki se kažejo z motnjami srčno-žilne hemodinamike (zaradi sprememb v prekrvljenosti, perifernem upor in krvnem tlaku čezmerno težkih in debelih posameznikov) in v zvečanem tveganju za hipertenzivno ali ishemično okvaro srčne mišice (1).

V epidemioloških raziskavah potrjujejo, da se z vsako enoto ITM tveganje za srčno popuščanje poveča za 5 % pri moških oziroma za 7 % pri ženskah. Podobno povezavo so potrdili za specifične kazalnike trebušne debelosti (npr. obseg pasu), a za razliko od ateroskleroze njihova napovedna vrednost ni nič boljša od ITM (8). Povezava med debelostjo in srčnim popuščanjem zajema tudi dve posebnosti. Prvič, močan napovednik srčnega popuščanja pri debelosti je zmanjšana telesna zmogljivost (tj. kazalnik zmanjšane telesne dejavnosti), saj pojasni kar 50 % tveganja za srčno popuščanje (9). Drugič, čezmerna telesna masa in debelost sta povezani predvsem z nastankom srčnega popuščanja z ohranjenim iztisnim deležem (HFrEF), kar odraža patofiziološko prizadetost diastolične disfunkcije pri debelosti, a je povezava med debelostjo in srčnim popuščanjem z zmanjšanim iztisnim deležem (HFREF) precej bolj ohlapna (10).

DEBELOST IN MOTNJE SRČNEGA RITMA

Presežna maščoba v telesu je povezana z elektrofiziološkimi in strukturnimi spremembami srca. Elektrofiziološke spremembe vključujejo podaljšanje dobe QTc, povečanje fragmentacije kompleksa QRS, prekatno ektopijo in avtonomno neravnovesje, medtem ko strukturne spremembe vključujejo hipertrofijo, maščobno infiltracijo in fibrozne spremembe srčnomišičnega tkiva, kar povečuje možnost nastanka in vztrajanja aritmogenih kroženj (1). Izsledki

epidemiološke raziskave potrjujejo, da sta čezmerna telesna masa in debelost povezani z večjo pojavnostjo in slabšo napovedjo izida motenj srčnega ritma. Najbolj opisana je povezava z nenadno srčno smrtjo in atrijsko fibrilacijo.

Tveganje za nenadno srčno smrt se poveča za 16 % z vsakimi 5 enotami povečanja ITM, zato je debelost najpogostejši neishemični vzrok nenadne srčne smrti (11). Dodatno je napoved izida pri nenadni srčni smrti pri debelosti manj ugodna, kar pojasnjujejo z oteženimi postopki oživljanja (oteženo zagotavljanje dihalnih poti, slabša učinkovitost stiskanja prsnega koša, manjša učinkovitost električne prekinitve motenj ritma zaradi povečane impedance) (1).

Tveganje atrijske fibrilacije se poveča za skoraj 30 % z vsakimi 5 enotami povečanja ITM, čezmerna telesna masa in debelost pa sta povezani tudi s pojavnostjo pooperativne atrijske fibrilacije, napredovanjem v kronično atrijsko fibrilacijo in manjšo uspešnost zdravljenja (12).

PARADOKS DEBELOSTI

Debelost je pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Debeli posamezniki namreč srčno-žilne bolezni utrpijo v mlajših letih, daljši čas življenja preživijo s srčno-žilno boleznijo, njihova pričakovana življenjska doba pa je krajša (13). Nasprotno debelost pri posameznikih, ki razvijejo srčno-žilno bolezen, ni neugoden napovednik srednjeročne (< 10 let) prognoze (14). Ta navidezni preobrat v epidemiološkem razumevanju imenujemo paradoks debelosti.

Vzrok paradoksa debelosti ni pojasnjen, najbolj pogosta tolmačenja pa so: zgodnejše prepoznavanje in zdravljenje (pri čezmerno težkih in debelih posameznikih prej in pogostejše iščemo srčno-žilne bolezni, zato jih tudi bolje obvladujemo); zavajajoči dejavniki (najbolje prepoznana sta telesna dejavnost in telesna zmogljivost, ki sta pri enaki vrednosti ITM najpomembnejša razločevalca med dobro in slabo prognozo), ter 'hipoteza rezerve' (zaščitna vloga maščevja pred nastankom kaheksije, ko nastopi srčno-žilna bolezen) (14–16).

Paradoks debelosti je najbolj izražen pri srčnem popuščanju (16). Bolniki s srčnim popuščanjem s čezmerno težo ali debelostjo imajo boljšo napoved izida kot bolniki z normalno ali znižano vrednostjo ITM. Povezava je najbolj očitna pri HFrEF, čeprav jo opisujejo tudi pri HFpEF in akutnem srčnem popuščanju. Pri srčnem popuščanju smo usmerjeni predvsem v napredovalost srčne bolezni, ki je povezana z nevrohormonskim iztirjenjem, kaheksijo in sarkopenijo ter velja za napredovalo hiražočo bolezen.

DIAGNOSTICIRANJE IN ZDRAVLJENJE SRČNO-ŽILNIH BOLEZNI PRI DEBELOSTI

Debelost je izziv za srčno-žilno diagnosticiranje. Na eni strani je debelost kot dejavnik tveganja vse bolj pogosta pri posameznikih, ki potrebujejo srčno-žilno diagnosticiranje, na drugi strani pa sta čezmerna telesna masa in debelost povezani s težjo izvedbo in z zmanjšanim diagnostičnim izplenom preiskav. Elektrokardiografske spremembe v mirovanju (pomik srčne osi, obremenitev levega prekata z neznatnim znižanjem veznice ST) zmanjšujejo občutljivost in specifičnost elektrokardiograma; krvne koncentracije natriuretičnih peptidov so pri debelosti (lažno) znižane; obremenitveno testiranje se sooča z omejitvami zaradi (ekstrakardialno) zmanjšane zmogljivosti; neinvazivne slikovne preiskave so povezane z manjšo ločljivostjo in večjo pojavnostjo artefaktov; invazivne preiskave in posegi so pri debelosti povezane povečanim tveganjem za zaplete; nosilna oprema je pogosto omejena na telesno maso 150–160 kg (1). Kljub temu se tehnologija srčno-žilnih preiskav postopno prilagaja bolnikom, pri katerih je debelost vse bolj pogosta.

Zdravljenje srčno-žilnih bolezni se sicer ne razlikuje glede na ITM, a sta izplen zdravljenja in razplet bolezni pri čezmerno težkih in debelih posameznikih drugačna od posameznikov z normalno telesno maso. V večini raziskav ugotavljajo zvišano kratkoročno tveganje v povezavi z debelostjo (npr. več zapletov perkutanih koronarnih posegov, neustrezno/premajhno odmerjanje zdravil) ter možen paradoks debelosti v dolgoročnem tveganju (U-krivulja tveganja z največ zapleti pri posameznikih z izjemno nizkim ITM ali izjemno visokim ITM) (17).

Pri sekundarni preventivi moramo posebno pozornost nameniti reaktivnosti trombocitov (acetilsalicilna kislina in tienopiridini so pri čezmerno težkih in debelih manj učinkoviti pri zaviranju agregacije trombocitov) (18) ter kompleksnim shemam, ki zahtevajo intenzivno obvladovanje kardiometabolnih dejavnikov tveganja in hkrati tudi številna zdravila. Poseben izziv je (ekstrakardialno) zmanjšana zmogljivost, ki bolnikom onemogoča, da bi polno izkoristili ugodne učinke redne telesne vadbe na aterosklerotično žilno bolezen v sklopu sekundarne preventive.

ZDRAVLJENJE DEBELOSTI IN SRČNO-ŽILNO TVEGANJE

Zmanjšanje telesne mase je povezano z ugodnimi spremembami kardiometabolnih kazalnikov, medtem ko raziskave o hujšanju niso pokazale zanesljivega zmanjšanja aterosklerotičnih žilnih zapletov (19). Nasprotno so v raziskavah o bariatričnih posegih potrdili zmanjšanje usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov po kirurškem posegu, kar pojasnjujejo predvsem s stopnjo izgube telesne mase (5–10 kg pri hujšanju oz. 10–40 kg pri bariatričnih posegih) (20). Ocenjujejo, da je za zaznavni učinek na srčno-žilno zdravje potrebno zmanjšanje telesne mase za vsaj 10 % (21).

Pri srčnem popuščanju so zaradi bolj izraženega paradoksa debelosti pristopi za zmanjševanje telesne mase manj dorečeni (1). Pri začetnem srčnem popuščanju z velikim kardiometaboličnim tveganjem naslavljammo vse dejavnike tveganja, tudi debelost, pri napredovalem srčnem popuščanju z izraženo kardialno kaheksijo pa predvsem prehranski primanjkljaj. Napredovalo srčno popuščanje je tudi relativna kontraindikacija za bariatrične posege, medtem ko je ekstremna debelost relativna kontraindikacija za nadomestno zdravljenje.

Zmanjšanje telesne mase izrazito vpliva na atrijsko fibrilacijo. Zmanjšanje telesne mase in obvladovanje kardiometabolnih dejavnikov tveganja namreč skrajša čas in jakost napadov atrijske fibrilacije, breme simptomov, napredovanje v kronično atrijsko fibrilacijo ter ponovitev motnje ritma po ablaciji (za 5- do 6-krat) (22–24). Zmanjšanje telesne mase in obvladovanje kardiometaboličnega tveganja sta zato zdravljenji prvega reda pri atrijski fibrilaciji.

ZAKLJUČEK

Debelost je dejavnik tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost, hkrati pa – paradokсно – napovednik boljšega izida bolezni pri bolnikih, ki imajo že izraženo ali celo napredovalo srčno-žilno boleznijo, zlasti srčno popuščanje. Paradoks debelosti zahteva različen pristop v populacijskem in kliničnem preprečevanju srčno-žilnih bolezni. Na populacijski ravni je v luči epidemije debelosti njeno obvladovanje ključnega pomena v primarni preventivi srčno-žilnih bolezni. Na ravni klinične preventive obvladovanje debelosti zahteva individualiziran pristop, ki upošteva vrsto, izraženost in napredovalost srčne bolezni.

LITERATURA

1. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al, on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143:e984–e1010.
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al, GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
3. Rao G, Powell-Wiley TM, Ancheta I, Hairston K, Kirley K, Lear SA, et al, on behalf of the American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Identification of obesity and cardiovascular risk in ethnically and racially diverse populations: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation* 2015; 132:457–72.
4. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61:103–13.
5. Larsen BA, Laughlin GA, Saad SD, Barrett-Connor E, Allison MA, Wassel CL. Pericardial fat is associated with all-cause mortality but not incident CVD: the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis* 2015; 239:470–5.
6. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:363–71.
7. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al, BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167:1720–8.

8. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–13.
9. Pandey A, Cornwell WK, Willis B, Neeland IJ, Gao A, Leonard D, et al. Body mass index and cardiorespiratory fitness in mid-life and risk of heart failure hospitalization in older age: findings from the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC Heart Fail* 2017;5:367–74.
10. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imag* 2013;6:800–7.
11. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2018;33:711–22.
12. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1:139–52.
13. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018; 3:280–7.
14. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61:142–50.
15. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Reprint of: healthy weight and obesity prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3027–52.
16. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61:151–6.
17. Park DW, Kim YH, Yun SC, Ahn JM, Lee JY, Kim WJ, et al. Association of body mass index with major cardiovascular events and with mortality after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6:146–53.
18. Beavers CJ, Heron P, Smyth SS, Bain JA, Macaulay TE. Obesity and antiplatelets: does one size fit all? *Thromb Res* 2015; 136:712–6.
19. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 359:j4849.
20. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307:56–65.
21. Gregg EW, Jakicic JM, Lewis CE, Regensteiner JG, Pi-Sunyer X, Wing RR, et al, Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:913–21.
22. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:2050–60.
23. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2222–31.
24. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVEntion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace* 2018; 20:1929–35.

PRISTOP K BOLNIKU S ČEZMERNO TELESNO MASO – POGLED ENDOKRINOLOGA

*APPROACH TO THE PATIENT WITH OBESITY - AN ENDOCRINOLOGIST'S
PERSPECTIVE*

MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzroča motnje v telesnih funkcijah in presnovnih procesih. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključno hujšanje. Učinek zdravljenja hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti, na hujšanje, je skromen. Ob debelosti so lahko hkrati prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki jih zdravimo vzročno. Pri obravnavi bolnika z debelostjo moramo razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi hkratnimi endokrinološkimi boleznimi. Zaradi visoke pojavnosti hipotiroidizma pri bolnikih z debelostjo pri vseh bolnikih z debelostjo testiramo delovanje ščitnice. Pri hiperkorticismu, moškem hipogonadizmu, gonadni disfunkciji in hiperandrogenizmu pri ženskah je hormonsko testiranje priporočljivo le ob kliničnem sumu na hkratno endokrino bolezen. Posvet z endokrinologom svetujemo pri sumu na endokrine bolezni (npr. endogeni hiperkorticism, hipogonadizem pri moških ali hiperandrogenizem in/ali sindrom policističnih jajčnikov pri ženskah). Nekateri predlagajo posvet z endokrinologom pri bolnikih z debelostjo 3. stopnje, saj je razširjenost endokrinih motenj večja pri bolnikih z višjo stopnjo debelosti. Dodatni razlogi za napotitev k endokrinologu vključujejo debelost, ki je odporna na zdravljenje, in/ali hitro povečanje telesne mase ter načrtovano zdravljenje z bariatrično kirurgijo.

Ključne besede: debelost, hipotiroza, Cushingov sindrom, hipogonadizem, PCOS.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by an excessive accumulation of fat in the body. It causes disturbances in body functions and metabolic processes. An increased body mass index often leads to a number of hormonal changes, as the consequences of obesity, not as its primary cause. Weight loss in obesity should be emphasized as key to restoration of hormonal imbalances. The effect of treating endocrine disorders on weight loss is only modest. Additionally, concomitant hormonal diseases can be present in obesity. It is necessary to distinguish between frequent hormonal changes resulting from excess fat and potential rare endocrine

diseases. It is recommended to test all patients with obesity for thyroid function, given the high prevalence of hypothyroidism in obesity. For hypercortisolism, male hypogonadism and female gonadal dysfunction, hyperandrogenism and/or polycystic ovary syndrome, hormonal testing is only recommended in case of clinical suspicion of an underlying endocrine disorder. An endocrinologist should be consulted in case of clear suspicion of endocrine disease (e.g. endogenous hypercortisolism, male hypogonadism or hyperandrogenism and/or polycystic ovary syndrome in women). In addition, some suggest that endocrinologist consultation should be done in patients with morbid obesity, as the prevalence of endocrine disorders is higher in patients with a severe obesity. Additional reasons for referral to an endocrinologist include treatment-resistant obesity and/or rapid weight gain and candidates for bariatric surgery.

Keywords: obesity, hypothyroidism, Cushing's syndrome, hypogonadism, PCOS.

UVOD

1. Debelost kot kronična bolezen

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni (WHO, 2000). Po opredelitvi Evropskega združenja za preučevanje debelosti (*angl.* European Association for the Study of Obesity, EASO) je debelost napredujoča bolezen, ki močno vpliva na posameznika in na družbo. Opredelitev debelosti za kronično bolezen je pomembna, ker omogoča ustrezno obravnavo in zdravljenje bolnikov z debelostjo, hkrati pa razumevanje debelosti kot bolezni prispeva k destigmatizaciji oseb z debelostjo. Ena izmed odmevnejših raziskav, v kateri so proučevali prepoznavanje debelosti kot kronično bolezen, je vključevala 12.000 oseb z debelostjo in 3000 zdravstvenih delavcev. Ugotovili so, da 88 % zdravstvenih delavcev in 68 % oseb z debelostjo načeloma opredeljuje debelost kot bolezen. Za razliko od načelne opredelitve pa je imela v praksi le tretjina bolnikov z debelostjo postavljeno diagnozo debelost, samo 20 % bolnikov pa je bilo deležnih obravnave zaradi debelosti in kontrolnih pregledov ali vsaj pogovora na temo debelost (1).

2. Epidemiologija debelosti

Debelost je med največjimi javnozdravstvenimi izzivi 21. stoletja. Razširjenost debelosti se je od 80. let prejšnjega stoletja v številnih evropskih državah potrojila. V posameznih državah Evropske unije (EU) ima čezmerno telesno maso 30–70 % odraslih, medtem ko je debelih 10–30 % odraslih. Slovenija je bila v letu 2019 po deležu anketiranih, ki so opredeljeni kot debeli, in je znašal celokupno 19,9 %, na 8. mestu med 27 anketiranimi državami EU. Delež prebivalcev, ki so bili glede na ITM opredeljeni kot debeli, je bil v Sloveniji 7 % nad evropskim povprečjem. Po podatkih nacionalne raziskave »Z zdravjem povezan življenjski slog« se je delež debelosti v Sloveniji povečeval od leta 2008, ko je znašal 17,1 %. V letu 2012 se je povečal na 18,3 % in v letu 2016 na 18,5 %, medtem ko je v letu 2020 znašal že 19,5 %. Regionalne primerjave kažejo, da je največji delež prebivalcev z debelostjo v Pomurski regiji, sledita Jugo-vzhodna regija in Podravska regija, najnižji delež pa je v Primorsko-notranjski regiji. Zaskrbljujoče se je v zadnjih letih ponovno povečal tudi delež mladostnikov, ki so glede na indeks telesne mase (ITM) čezmerno hranjeni in debeli. V letu 2018 je imelo čezmerno telesno maso ali debelost 17,6 % mladostnikov, starih 15 let. Očitna je bila razlika med spoloma, saj je bilo v povprečju s čezmerno telesno maso ali debelih 22,7 % fantov in 13,9 % deklet (2).

3. Etiologija debelosti

Na razvoj debelosti vplivajo številni dejavniki. Najenostavnejša razlaga je, da debelost nastane zaradi kroničnega energijskega neravnovesja, vzdržuje pa se s stalno povečanim vnosom energije, ki zadostuje za izpolnitev z debelostjo pridobljenih večjih energijskih potreb. V uravnavanje energijske bilance in zaloge maščob so vključene zapletene interakcije med biološkimi dejavniki (vključno z genetskimi in epigenetskimi) ter vedenjskimi, socialnimi in okoljskimi dejavniki (vključno s kroničnim stresom) (3). K debelosti pomembno prispevajo tudi presnovne prilagoditve po hujšanju, ki so vzrok recidivov. Po hujšanju namreč bolniki v dveh letih pridobijo nazaj kar polovico telesne mase, v petih letih pa večina bolnikov pridobi kar 75 % izgubljene telesne mase. Samo 10 % bolnikov vztraja in vzdrži brez recidivov (4).

Hiter porast debelosti v zadnjih 30 letih je predvsem posledica kulturnih in okoljskih vplivov. Prehrana z veliko energijsko gostoto, večje porcije, majhna telesna dejavnost, sedeč način življenja in motnje hranjenja so pomembni dejavniki tveganja debelosti. Ti vedenjski in okoljski dejavniki povzročajo spremembe v strukturi maščobnega tkiva (hipertrofijo in hiperplazijo adipocitov ter vnetje) in njegovem izločanju sistemsko aktivnih snovi (npr. adipokinov) (5).

Zelo redko so vzrok debelosti bolezni endokrinega sistema. Nekatere od njih imajo z debelostjo dvosmerne povezave in so lahko posledica debelosti ali so hkratna primarna bolezen, ki prispeva k debelosti (Tabela 1) (6).

Tabela 1. Endokrine bolezni, ki povzročajo debelost ali prispevajo k debelosti.

Bolezen/stanje	Pojavnost
pomanjkanje testosterona	pogosto
presežek androgenov	pogosto
Cushingov sindrom	redko
ovarijska odpoved (prezgodnja menopavza in menopavza)	prezgodnja menopavza redko, menopavza fiziološko
pomanjkanje ravnega hormona	redko
hipopituitarizem	redko
hipotalamična debelost, povezana z genetskim sindromi	izjemno redko
pridobljena hipotalamična debelost (tumorji, okvare hipotalamusa)	redko
hipotiroidizem (hude stopnje)	pogosto (redko)
inzulinom	zelo redko
leptinska insuficienca	izjemno redko
sindrom praznega turškega sedla s povišanim znotrajlobanjskim tlakom	redko
psevdohipoparatiroidizem tipa 1	redko
mutacije MC4R/POMC	redko, zelo redko

Legenda: MC4R – melanocortin receptor 4; PCSK – proprotein convertase subtilisin/kexin.

DEBELOST KOT DEJAVNIK TVEGANJA

1. Debelost kot dejavnik tveganja za razvoj številnih bolezni in okvar telesnih funkcij

Debelost zelo poveča tveganje za razvoj številnih nenalezljivih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen in rak, hkrati pa povzroča različne psihosocialne težave in telesne okvare. V evropskih državah sta čezmerna telesna masa in debelost pri odraslih odgovorni za približno 80 % primerov sladkorne bolezni tipa 2, 35 % primerov ishemične bolezni srca in 55 % primerov hipertenzivne bolezni. Čezmerna telesna masa poveča tudi tveganje presnovega sindroma, dislipidemije, možganske kapi, nealkoholne zamaščenosti jeter, gastroezofagealne refluksne bolezni, spalne apneje, astme, sindroma policističnih jajčnikov, osteoartritisa, depresije in drugih resnih bolezni. Te bolezni vodijo do krajše pričakovane življenjske dobe, slabše kakovosti življenja in invalidnosti, hkrati pa so povezane z velikimi stroški, tako zaradi odsotnosti z dela kot zaradi porabe zdravstvenih virov (7).

2. Debelost kot vzrok hormonskih sprememb

Povečano telesno maščevje vodi do številnih hormonskih sprememb. Najbolj očitna sprememba je inzulinska odpornost. Najpomembnejše hormonske spremembe zaradi debelosti prikazujemo v Tabeli 2 (6).

Tabela 2. Hormonske spremembe pri debelosti.

Hormon	Vrednosti pri bolnikih z debelostjo	Patofiziološki mehanizem
TSH	N ali povišan	povišana leptin in inzulin, povečana razgradnja prostih ščitničnih hormonov
prosti T4	N ali blago znižan	povečana razgradnja
kortizol (v serumu, urinu, slini)	N ali povišan	povišan CRH, povečan 11-HSD v maščevju, znižan CGB
ACTH	N ali povišan	povišan CRH
rastni hormon	N ali znižan	znižan GHRH, povišan GH-BP, zvišan inzulin, znižan grelin, povišan somatostatin
IGF-1	N ali znižan	povišana občutljivost za GH, povečana vsebnost znotrajjetrnih TG
prolaktin	?	različni podatki
testosteron (moški)	znižan	znižan SHBG, povečana aktivnost aromataze, znižan GnRH
testosteron (ženske)	zvišan	inzulinska odpornost (PCOS), znižan SHBG
LH/FSH (moški)	znižan	povišano razmerje estrogeni/androgeni
LH/FSH (ženske)	znižan ali zvišan	znižan GnRH, inzulinska odpornost (PCOS)
25-OH vitamin D	znižan	kopičenje v maščobnem tkivu, manjša izpostavljenost soncu, povišana vezavna beljakovina za vitamin D
PTH	N ali povišan	sekundarno zaradi pomanjkanja vitamina D
inzulin	povišan	inzulinska odpornost
renin	povišan	povečana aktivnost avtonomnega živčnega sistema
aldosteron	povišan	adipokini, povečan renin-angiotenzin, povečan leptin
GLP-1	znižan	povečane proste maščobne kisline, mikrobiota
leptin	povišan	povečana količina maščevja, leptinska odpornost
grelin	znižan	odsotnost znižanja grelina po obroku

Legenda: 11-HSD – 11 β -hydroxysteroid dehydrogenasa; ACTH – adrenokortikotropni hormon; CGB – angl. corticosteroid-binding globulin; CRH – angl. corticotropin-releasing hormone; FSH – folikle stimulirajoči hormon; prosti T4 – prosti tiroksin; GH-BP – angl. growth hormone-binding protein; GHRH – angl. growth hormone-releasing hormone; GLP – angl. glucagon-like peptide (glukagonu podoben peptid); GnRH – angl. gonadotropin-releasing hormone; IGF – angl. insulin-like growth factor; LH – luteinizirajoči hormon; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov; PTH – parathormon; SHBG – angl. sex hormone-binding globulin; TSH – angl. thyroid-stimulating hormone.

OBRAVNAVA BOLNIKA Z DEBELOSTJO

1. Opredelitev debelosti

Debelost opredelimo s stopnjo prehranjenosti glede na indeks telesne mase (ITM) (Tabela 3), obsegom pasu in Edmontonskim klasifikacijskim sistemom (*angl.* Edmonton Obesity Staging System, EOSS) (Tabela 4). Pri izbranih primerih lahko za opredelitev debelosti uporabimo tudi oceno telesne sestave z bioelektrično impedanco ali DXA (na primer ob sumu na lipodistrofijo ali dvomu v zanesljivost ocene tveganja na podlagi ITM in obsega pasu) (8).

Vrednost $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$ je kazalnik, da ima posameznik toliko čezmerno nakopičenega maščevja, da ga lahko obravnavamo kot bolnika z debelostjo.

Tabela 3. Kategorije prehranjenosti glede na indeks telesne mase (ITM) pri odraslih Evropejcih.

Kategorija prehranjenosti	ITM (kg/m^2)
prenizka telesna masa	$< 18,5$
normalna telesna masa	$18,5\text{--}24,9$
čezmerna telesna masa	$25,0\text{--}29,9$
debelost	≥ 30
debelost 1. stopnje	$30,0\text{--}34,9$
debelost 2. stopnje	$35,0\text{--}39,9$
debelost 3. stopnje	≥ 40

Če je $\text{ITM} < 30 \text{ kg/m}^2$, je pri obravnavi bolnikov z debelostjo smiselno dodatno merjenje obsega pasu. Na ta način prepoznamo predvsem osebe, ki imajo s sarkopenijo povezano debelost, in presnovno ogrožene posameznike z atipično razporejenim maščevjem (6).

Obeseg pasu opredeljuje tveganje srčno-žilnih zapletov debelosti. Večjo ogroženost so dokazali pri moških z obsegom pasu $> 94 \text{ cm}$ in pri ženskah z obsegom pasu $> 80 \text{ cm}$, zelo povečano ogroženost pa pri moških z obsegom pasu $> 102 \text{ cm}$ in pri ženskah z obsegom pasu $> 88 \text{ cm}$. Merjenje obsega pasu moramo izvesti v srednji točki med spodnjim robom rebrnega loka in grebenom črevnične kosti na koncu normalnega izdiha (pri starostnikih so zaradi manjše telesne višine, kifoza in skolioza možna odstopanja).

Z Edmontonskim klasifikacijskim sistemom natančneje opredelimo prisotnost z debelostjo povezanih zapletov in oviro funkcionalnosti zaradi debelosti (Tabela 4). Opredelitev pridruženih stanje je pomembna, ker vpliva na odločitev o izbiri zdravljenja.

2. Anamneza in status pri bolniku z debelostjo

V anamnezi jasno določimo okoliščine in časovni potek nastanka debelosti in prepoznamo morebitne ovire za uspešno izgubo telesne mase (Tabela 5), vključno z natančnim pregledom zdravil, ki jih prejema bolnik (Tabela 6) (7).

Tabela 4. Klasifikacija EOSS.

Stopnja debelosti	Značilnosti
0	brez z debelostjo povezanih dejavnikov tveganja (npr. krvni tlak, raven serumskih lipidov in glukoze v mejah normale), brez duševnih simptomov ali psihopatologije, brez funkcionalnih omejitev in/ali vpliva na počutje
1	prisotnost z debelostjo povezanih subkliničnih dejavnikov tveganja (npr. mejna hipertenzija, prediabetes, zvišani jetrni encimi), blagih simptomov, povezanih s telesno dejavnostjo (dispneja ob zmernih naporih, občasne bolečine, utrujenost), blaga psihopatologija, manjše funkcionalne omejitve ali blažje slabše počutje
2	prisotnost z debelostjo povezanih kroničnih bolezni (hipertenzija, sladkorna bolezen, OSA, osteoartritis, GERB, PCOS, anksiozna motnja), zmerne omejitve pri vsakodnevni dejavnosti
3	prisotnost okvare organov, na primer srčno popuščanje, zapleti sladkorne bolezni, stanje po miokardnem infarktu, omejujejoč osteoartritis, pomembna psihopatologija, pomembna okrnjenost vsakodnevni dejavnosti in splošnega počutja
4	huda oviranost (tudi končna odpoved nekaterih organov) zaradi z debelostjo povezanih kroničnih bolezni, huda omejujoča psihopatologija, hude omejitve vsakodnevni dejavnosti in splošnega počutja

Legenda: OSA – obstruktivna apneja v spanju; GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov.

Tabela 5. Ovire za uspešno izgubo telesne mase.

Ovire	Ukrep	Pomen ukrepa
neprepoznanje debelosti kot kroničnega stanja	izobraževanje bolnikov in zdravstvenega osebja o debelosti	le trajna sprememba življenjskih navad vodi v dolgoročno spremembo telesne mase
časovne ovire	ocena bolnikove motiviranosti in pripravljenosti za spremembo prilagoditev strategije glede na bolnikov časovni okvir uporaba nadomestnih obrokov	načrtovanje zdrave diete, pripravljane zdrave hrane in telesna vadba so dejavnosti, ki potrebujejo čas
slaba podpora okolice (družinskih članov, služba)	prepoznavanje težav in svetovanje	podpora okolice je pomembna za uspeh hujšanja
spremljajoče bolezni	duševne bolezni	prepoznavanje in zdravljenje depresije, posttraumatske stresne motnje, pomanjkanja pozornosti in motnje hiperaktivnosti (ADD/ADHD)
	motnje hranjenja	aktivno iskanje morebitnih motenj hranjenja
	bolezni odvisnosti	aktivno iskanje in zdravljenje odvisnosti od alkohola ali kemijskih substanc
	spanje	aktivno iskanje obstruktivne apneje v spanju
	bolečina	lajšanje bolečine
	bolezni gibal	diagnosticiranje in obravnava slabše gibljivosti, npr. zaradi okvare sklepov, hrbtenice
	srčno-žilne bolezni	obrnava simptomov srčno-žilnih bolezni (angina pectoris, klavdikacijska bolečina)
	dihala	diagnosticiranje in zdravljenje vzrokov dispneje
	prebavila	prepoznavanje in obravnava simptomov refluksne bolezni
zdravila	endokrine motnje	prepoznavanje in zdravljenje hipotiroze, Cushingove bolezni, sindroma policističnih jajčnikov, hipogonadizma, okvar hipotalamusa (tumor ali travma) in inzulinoma
		izključevanje endokrinoloških vzrokov je upravičeno samo ob sumu na podlagi ostalih kliničnih dejavnikov
	izbira zdravil, ki nimajo potenciala za povečanje telesne mase	preprečevanje iatrogenega povečanja telesne mase

Tabela 6. Zdravila, povezana s povečanjem telesne mase.

Skupina zdravil	Lahko povzročijo povečanje telesne mase	Manjše povečanje telesne mase, izguba telesne mase ali nevtralen vpliv na telesno maso
antipsihotiki	klozapin risperidon olanzapin	ziprasidon aripiprazol asenapin amisulprid in sulpirid flufenazin haloperidol
antidepresivi in stabilizatorji razpoloženja	citalopram litij zaviralci MAO triciklični antidepresivi venlafaksin mirtazapin paroksetin	bupropion fluoksetin agomelatin
protiepileptična zdravila	karbamazepin gabapentin valproat	lamotrigin topiramat
zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni	inzulin sulfonilsečnine tiazolidinioni	metformin akarboza agonisti GLP-1 inhibitorji SGLT2 inhibitorji DPP-4
antihipertenzivna zdravila	blokatorji alfa in blokatorji beta	zaviralci ACE antagonisti angiotenzinskih receptorjev kalcijevi antagonisti
kontracepcija	oralna kontracepcija	pregradne metode maternični vložek

3. Laboratorijske preiskave ob začetni obravnavi bolnika z debelostjo

Opravimo naslednje laboratorijske preiskave (6–8):

- lipidogram, serumska raven elektrolitov, dušični retenti, jetrni encimi;
- hemogram;
- feritin, železo, TIBC* (pred metabolno kirurgijo);
- 25-OH vitamin D, iPTH (parathormon), vitamin B12, folna kislina* (pred metabolno kirurgijo);
- OGTT* – oralni glukozni tolerančni test, če bolnik nima znane sladkorne bolezni.

Če z OGTT potrdimo sladkorno bolezen, bolnika vodimo v skladu s smernicami za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo. Pri mejni bazalni glikemiji (MBG) ali moteni toleranci za glukozo (MTG) pri bolniku opravimo edukacijo in zdravstveno vzgojo o spremembi življenjskega sloga. Pri izbranih bolnikih z MBG ali MTG in pri bolnicah s PCOS z ITM 25 kg/m² ali več ne glede na OGTT se ob spremembi življenjskega sloga lahko odločimo za uvedbo metformina.

Za izključitev endokrinih vzrokov debelosti v primeru kliničnega suma določimo:

- TSH – tirotropni hormon (vedno);
- kortizol po 1 mg deksametazonskem testu* (pred bariatrično kirurgijo, sicer po klinični presoji);
- presejalne preiskave za hipogonadizem pri moških* (anamnestično in klinični pregled pri vseh, laboratorijsko pri potrjenem kliničnem sumu);
- presejalne preiskave za PCOS in motnje gonadne funkcije pri ženskah* (ob kliničnem sumu).

KLINIČNI DIALOG MED ENDOKRINOLOGOM IN DRUŽINSKIM ZDRAVNIKOM PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z DEBELOSTJO

1. Ali bolniki z debelostjo potrebujejo endokrinologa?

Priporočamo, da se bolnikov z debelostjo rutinsko ne napotuje k endokrinologu.

Obrazložitev: Čeprav debelost povzroča hormonsko in presnovno neravnovesje, v večini primerov debelost ni posledica endokrinih bolezni. Poleg tega je razširjenost debelosti tolikšna, da napotitev vseh bolnikov k endokrinologu v večini držav ni združljiva z razpoložljivimi viri. Z endokrinologom se moramo posvetovati ob jasnem sumu na endokrine bolezni (npr. Cushingov sindrom, hipogonadizem pri moških ali hiperandrogenizem in/ali PCOS pri ženskah). Nekateri predlagajo, da posvet z endokrinologom opravimo pri bolnikih z debelostjo 3. stopnje, ker je razširjenost endokrinih motenj večja pri bolnikih s hujšo stopnjo debelosti. Dodatni razlogi za napotitev k endokrinologu vključujejo debelost, ki je odporna na zdravljenje, in/ali hitro povečanje telesne mase ter indikacijo za bariatrično kirurgijo (6).

2. Ali moramo pri bolnikih z debelostjo izključiti hipotirozo?

Priporočamo, da pri vseh bolnikih z debelostjo testiramo delovanje ščitnice.

Delovanje ščitnice zelo pogosto opredeljujemo neodvisno od debelosti, saj je hipotiroidizem ena od najpogostejših endokrinih bolezni. V Evropi je razširjenost hipotiroidizma 0,2–5,3 %, razširjenost subkliničnega hipotiroidizma pa 4–10 %. Razširjenost nediagnosticiranega hipotiroidizma v Evropi ocenjujejo na približno 5 %. Simptomi hipotiroidizma kot so utrujenost, depresija, krči, motnje menstruacije in povečanje telesne mase so nespecifični in jih lahko zamenjamo z debelostjo. Hipotiroidizem zlahka diagnosticiramo s krvnimi preiskavami. Evropska priporočila zaradi naštetih razlogov svetujejo opredelitev TSH pri vseh bolnikih z debelostjo. Še močnejša so priporočila za presejanje TSH pri bolnikih z debelostjo 3. stopnje pred bariatričnim posegom, saj se je pri teh bolnikih pokazala višja razširjenost subkliničnega hipotiroidizma. V eni od raziskav ugotavljajo desetkrat večje povečanje bodisi kliničnega bodisi subkliničnega hipotiroidizma kot v splošni populaciji. V eni izmed večjih metaanaliz je bila razširjenost hipotiroidizma pri debelosti 14,0 % (95 % IZ: 9,7–18,9); 14,6 % (95 % IZ: 9,4–20,9) (6).

3. Katere preiskave svetujemo za presejanje delovanja ščitnice pri bolnikih z debelostjo?

Priporočamo, da testiranje na hipotiroidizem temelji na vrednosti TSH. Če je vrednost TSH povišana, izmerimo prosti tiroksin (pT4) in protitelesa (proti TPO). Kljub večji pojavnosti ščitničnih nodusov in karcinoma ščitnice pri bolnikih z debelostjo rutinskega ultrazvoka ščitnice v smislu presejanja ne priporočamo, ker za zdaj ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali takšno presejanje.

4. Katero vrednost TSH zdravimo pri bolnikih z debelostjo?

Priporočamo, da blago povečane vrednosti TSH (hipertirotropinemija) ob normalni vrednosti pT4 pri bolnikih z debelostjo ne zdravimo, saj ni dokazov, da bi zdravljenje pri blago povečanih vrednostih TSH ob normalni vrednosti pT4 zmanjšalo telesno maso. Nekoliko povečane vrednosti TSH (< 10 mIU/l) ob normalni vrednosti pT4 so pogosta najdba pri debelosti, a sama po sebi ni dovolj za diagnosticiranje primarne hipotiroze.

Poleg vrednosti TSH in pT4 so pri odločitvi za zdravljenje hipertirotropinemije pomembni tudi prisotnost ščitničnih protiteles, starost in morebitni dodatni klinični podatki. Po splošnem dogovoru zdravljenje hipotiroidizma uvedemo pri ravni TSH > 10 mIU/l. Dokazi o koristnosti

zdravljenja pri bolnikih s TSH med 4,5 mIU/l in 10 mIU/L so manj prepričljivi, a pa pri tej stopnji hipertirozinemije pri odločitvi upoštevamo tudi prisotnost avtoimunskih protiteles, soobstoj drugih vzrokov primarnega hipotiroidizma (npr. predhodno zdravljenje z radiojodom za hipertiroidizem ali anamnezo destruktivnega tiroiditisa) ter spol oziroma reproduktivno obdobje. Pri ženskah z debelostjo v rodni dobi moramo začeti zdravljenje z l-tiroksinom že pri blagih stopnjah hipertirozinemije (6). Pred dokončno odločitvijo je ob vseh odklonih priporočljiv posvet s tirologom.

5. Ali je potrebno pri bolnikih z debelostjo izključiti hiperkorticizem?

Priporočamo, da testiranja na hiperkorticizem pri bolnikih z debelostjo ne izvajamo rutinsko. V eni od raziskav so sicer na vzorcu 150 bolnikov pokazali, da je razširjenost Cushingovega sindroma (CS) 9,3 %, (80), medtem ko v večini ostalih večjih raziskav takšne pogostosti niso potrdili. Diagnozo CS so pri bolnikih, obravnavanih zaradi debelosti, potrdili zelo redko (0–0,7 %), čeprav so bili vključeni bolniki z debelostjo 3. stopnje (6). Epidemični deleži debelosti, njena večfaktorska etiologija in majhna razširjenost CS med bolniki z debelostjo ne podpirajo rutinskega testiranja na CS pri vseh bolnikih z debelostjo.

Po drugi strani pa je bila pri bolnikih s slabo urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 razširjenost CS višja, približno 2–3 %. Presejalni pregled za CS moramo torej opraviti pri vseh bolnikih, ki imajo poleg debelosti tudi druge značilnosti hiperkorticizma (Tabela 7). Dodatno izključevaje CS priporočamo pri vseh bolnikih, ki so kandidati za bariatrično zdravljenje.

Tabela 7. Primerjava kliničnih znakov debelosti in hiperkorticizma.

Znaki in simptomi	Debelost	Cushingov sindrom
strije	ne	da
modrice	ne	da
stanjšana koža	ne	da
proksimalna miopatija	ne	da
osteoporoza	ne	da
dorzicervikalno in supraklavikularno kopičenje maščevja	ne	da
pletora obraza, lunast obraz	ne	da
hiperandrogenizem in motnje menstrualnega cikla, neplodnost pri ženskah	pogosto povezano z debelostjo in s sindromom policističnih jajčnikov	da
erektilna disfunkcija, neplodnost pri moških	pogosto povezano z debelostjo in s funkcionalnim hipogonadizmom	da
kopičenje maščevja na trupu (obraz, vrat, trebuh)	da	da
sladkorna bolezen tipa 2	da	da
hipertenzija	da	da
nespečnost, razdražljivost, depresija	pogosto	
periferni edemi	ne	da
incidentalom nadledvičnih žlez	pogosto	ne nujno
zastoj rasti (otroci)	ne	da

a. Ali je pri bolnikih z debelostjo potrebno izključiti hipogonadizem?

Priporočamo, da določanje testosterona ne opravljamo rutinsko pri vseh moških z debelostjo. Pri vseh bolnikih z debelostjo svetujemo opredelitev simptomov in znakov hipogonadizma z anamnezo in s kliničnim pregledom (Tabela 8).

Pri do 45 % bolnikov z zmerno do hudo debelostjo so potrdili funkcionalni, z debelostjo povezan hipogonadizem. Poleg vpliva na endokrino funkcijo gonad debelost zmanjšuje tudi koncentracijo sperme in zmanjšuje njihovo gibljivost (108). Pri bolnikih z debelostjo in povezanimi boleznimi, kot je presnovni sindrom ali sladkorna bolezen tipa 2, je razširjenost hipogonadizma najvišja. Kar 75 % bolnikov z debelostjo 3. stopnje, ki so čakali na bariatrični kirurški poseg, je imelo vrednosti testosterona < 12,1 nM/l. Za to vrsto hipogonadizma uporabljamo tudi izraz »z debelostjo povezan hipogonadizem« ali »dismetabolni hipogonadotropni hipogonadizem«. V patofiziologijo so vpleteni presnovno-endokrini procesi v visceralnem maščevju, ki vplivajo na centralni del gonadne osi, povečane periferne pretvorbe testosterona v estradiol zaradi povečane aktivnosti aromataze v maščevju, inzulinska odpornost, vnetje, oksidativni stres, motnje v hipotalamično–hipofizno–adrenalni osi in sladkorna bolezen tipa 2. Odnosi med debelostjo, hipogonadizmom, sladkorno boleznijo tipa 2 in presnovnim sindromom so večstranski, zato so stanja hkrati lahko vzrok in posledica.

Opredelitev kliničnih simptomov/znakov hipogonadizma torej zaradi razširjenosti te motnje priporočamo pri vseh moških z debelostjo (Tabela 8). Če klinično potrdimo sum na hipogonadizem, svetujemo biokemijsko diagnosticiranje za potrditev hipogonadizma in pregled pri endokrinologu, če so bolniki kandidati za nadomestno zdravljenje s testosteronom in nimajo kontraindikacij za nadomeščanje (Tabela 8).

Tabela 8. Debelost in hipogonadizem pri moških.

Klinični znaki in simptomi hipogonadizma	Kontraindikacije za nadomestno zdravljenje s testosteronom
erektilna disfunkcija	hematokrit > 54 % (po potrebi zdravi spalno apnejo)
odsotnost jutranjih erekcij	karcinom prostate (izjema stanje po zdravljenju karcinoma prostate z majhno verjetnostjo ponovitve)
zmanjšan libido	karcinom dojke pri moškem
zmanjšana pusta telesna masa	aktivno zdravljenje neplodnosti ali aktivna želja po načrtovanju družine
mišična oslabelost	huda nezdravljena spalna apneja
ginoidna porazdelitev maščevja	dizurične težave hujše stopnje zaradi povečanja prostate
oblivanja	srčno popuščanje NYHA 3–4
osteoporoza	
neplodnost	
nihanja v razpoloženju, utrujenost	
pozabljivost, manjša sposobnost koncentracije	
motnje spanja	
zmanjšana poraščenost	
ginekomastija	
zmanjšan volumen testisov	

b. Ali je pri bolnicah z debelostjo potrebno izključiti hiperandrogenizem ?

Opredelitev gonadne funkcije pri ženskah z debelostjo svetujemo, če imajo motnje menstruacije in/ali neplodnost.

Patološki dejavniki, ki vplivajo na zmanjšano plodnost pri bolnicah z debelostjo, vključujejo inzulinsko odpornost in kronično vnetje. Hkratna prisotnost sindroma policističnih jajčnikov (PCOS) dodatno zmanjšuje plodnost.

Težave z zanositvijo pri bolnicah z debelostjo preiskujemo z ustreznimi endokrinim testi, s katerimi potrdimo ali izključimo hiperandrogenemijo, PCOS in inzulinsko odpornost ter druge sekundarne vzroke motenj v gonadni osi.

V primeru kliničnih znakov androgenizacije in/ali ob sumu na sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) opredelimo moške spolne hormone in opravimo dodatne preiskave v skladu s smernicami za obravnavo PCOS.

Če imajo bolnice z debelostjo motnje menstrualnega cikla in/ali neplodnost, opredelimo tudi prolaktin in delovanje ščitnice ter izključimo morebitni hiperkorticizem ter po potrebi tudi prirojeno poznonastalo nadledvično hiperplazijo in hudo inzulinsko odpornost. Presejalne teste lahko opravi reproduktivni ginekolog ali endokrinolog.

c. Kdaj pri bolnikih z debelostjo in arterijsko hipertenzijo pomislimo na sekundarne endokrine vzroke arterijske hipertenzije?

Na sekundarne vzroke arterijske hipertenzije moramo pomisliti pri rezistentni hipertenziji, ko lahko izključujemo primarni aldosteronizem, Cushingov sindrom in hipotirozo. Pri načrtovanju diagnosticiranja upoštevamo priporočila za presejanje, ki veljajo za splošno populacijo.

ZAKLJUČEK

Debelost je kronična napredujoča bolezen, ki jo premalokrat diagnosticiramo in opredelimo kot bolezen ter še manjkrat zdravimo. Na njen razvoj vplivajo številni dejavniki, povezani s posameznikom in z družbo. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključno nadzorovano hujšanje z nefarmakološkimi, farmakološkimi in kirurškimi pristopi. Učinek zdravljenja hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti, na hujšanje, je skromen.

Hkrati so ob debelosti lahko prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki jih zdravimo vzročno, zato moramo razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi hkratnimi endokrinološkimi boleznimi. Bolnikov z debelostjo rutinsko ni potrebno napotiti k endokrinologu, pozorni pa smo na morebitne znake in simptome pridruženih endokrinoloških bolezni. Obravnava bolnikov z debelostjo sodi v vsako ambulantno. Sodobna in bolj učinkovita obravnava debelosti v prihodnosti bo spremenila obravnavo številnih kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. Hughes CA, Ahern AL, Kasetty H, McGowan BM, Parretti HM, Vincent A, et al. Changing the narrative around obesity in the UK: a survey of people with obesity and healthcare professionals from the ACTION-IO study. *BMJ Open* 2021;11:e045616.
2. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021. Dosegljivo 10.10.2022 na URL: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019>.
3. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006;27:710–18.
4. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579–84.
5. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006;329:570-7.
6. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020;182:G1–G32.
7. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22:Suppl 3:1–203.
8. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40–66.

PRISTOP K BOLNIKU S PREKOMERNO HRANJENOSTJO – POGLED KLINIČNE PREHRANE

CLINICAL NUTRITION APPROACH TO THE MANAGEMENT OF OVERNUTRITION

MILENA BLAŽ KOVAČ^{1,2}, NADA ROTOVNIK KOZJEK^{2,3}

IZVLEČEK

Telesna masa je spekter prehranskih stanj, ki jih opredelimo kot motnje prehranskega in/ali presnovnega stanja. Glede na merila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) orientacijsko ugotavljamo prekomerno hranjenost (čezmerno telesno maso in/ali debelost) z vrednostjo indeksa telesne mase (ITM) pri kar 59 % državljanov Evropske unije in 39 % Slovencev. Opisane motnje prehranskega stanja so pogosto pridružene drugim kroničnim boleznim in jih srečujemo pri velikem deležu bolnikov na vseh ravneh zdravstvenega varstva. Zato moramo pri vseh bolnikih, ki jih prepoznamo na osnovi merila povišanega indeksa telesne mase (ITM), v nadaljnji zdravstveni obravnavi v procesu klinične prehranske obravnave ugotoviti, zakaj ima bolnik povišan indeks telesne mase in ali ima prisotno bolezensko obliko debelosti s pridruženo adipozopatijo in sarkopenično debelostjo. Pravilno opredeljena diagnoza bolezenske oblike debelosti z določitvijo njenih vzrokov in zapletov je izhodišče za terapevtske ukrepe. Pri obravnavi vseh oblik debelosti se moramo zavedati kompleksnosti bolezenskega stanja in se izogibati dodatni stigmatizaciji bolnikov.

Ključne besede: prekomerna hranjenost, etiopatogeneza debelosti, sestava telesa, indeks telesne mase, klinična prehrana.

ABSTRACT

Overnutrition represents a spectrum of nutritional conditions, which are defined as nutritional and/or metabolic disorders. According to the criteria of the World Health Organization, overnutrition (overweight and/or obesity) is identified by defining the body mass index in as many as 59% of citizens of the European Union and 39% of Slovenians. These nutritional disorders are often associated with other chronic medical diseases and are encountered in a large proportion of patients at all levels of health care. Therefore, in all patients who are detected by the criteria of an elevated body mass index, it is necessary to determine through the process of clinical nutritional treatment why the patient has an elevated body mass index and whether he has the presence of any pathological forms of obesity with associated adiposopathy or sarcopenic obesity. Correctly defined diagnosis of obesity, determination of its causes and complications is the starting point for therapeutic measures. When dealing with all forms of obesity, it is necessary to be aware of the complexity of the disease and to avoid additional stigmatization of patients.

Keywords: overweight, obesity, body mass index, body composition, clinical nutrition, etiopathogenesis of obesity.

UVOD

Naraščajoč trend pojavnosti debelosti v svetu in tudi v Sloveniji kaže, da dosednji ukrepi za obvladovanje debelosti tudi v našem zdravstvenem sistemu žal dolgoročno niso bili učinkoviti (1). Obesogeno okolje, uravnavanje stresa ter zapolnjevanje duhovne praznine in čustvenih stisk s hrano, ki prinaša ugodje, so zlasti v času epidemije covid-19 prispevali k pojavnosti debelosti tudi pri nas (2). Evropska unija (EU) je leta 2021 podala oceno, da je motnja prehranskega stanja, ki jo glede na vrednost indeksa telesne mase (ITM) opredelimo kot predebelost (čezmerna prehranjenost) ali debelost, prisotna pri kar 59 % državljanov članic EU (3). V Sloveniji je po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) iz leta 2020 glede na ITM čezmerno prehranjenih 39 % Slovencev, debelih pa približno 19 % Slovencev, več moških in starejših (1). Posebej zaskrbljujoče je dejstvo, da se je v Sloveniji debelost povečala pri bolnikih s pridruženimi kroničnimi bolezenskimi stanji in da se delež debelosti še vedno povečuje, bolj pri moških kot pri ženskah (2).

Enake številke kot poročilo EU izpostavljajo tudi v nedavnem poročilu Regionalne izpostave SZO za Evropo, v katerem poudarjajo pomen klinične obravnave debelosti in posebej izpostavljajo dostopnost in izboljšanje obravnave debelosti na ravni primarnega zdravstvenega varstva, predvsem v ambulantah družinske medicine (4). To potrjuje izhodišče iz uvoda, da moramo uravnovesiti javnozdravstvene in klinične pristope obravnave debelosti ter na ravni primarnega zdravstvenega varstva vzpostaviti učinkovito klinično pot prehranske obravnave, ki vključuje tudi debelost (5).

PREPOZNAVA DEBELOSTI V KLINIČNI PRAKSI

Razumevanje medicinskega koncepta debelosti je ključno za razumevanje dejanske razsežnosti bolezenskega stanja debelosti kot zdravstvenega, družbenega in tudi političnega fenomena z vidika javnega zdravja (1,2). V klinični praksi je nujna prepoznava debelosti kot kroničnega bolezenskega stanja, saj bolniki s prekomerno prehranjenostjo pogosto niso deležni obravnave, ki bi bila primerljiva z ostalimi kroničnimi stanji, in so zaradi bolezenskega stanja tudi stigmatizirani (6). Pogosto se z debelostjo ukvarjajo tudi številni posamezniki brez medicinske izobrazbe. Zelo pomembno negativno vlogo igrajo tudi marketing in različni mediji, kar nedvomno prispeva k večjemu obsega tega zdravstvenega problema (7). Prav tako že dolgo poznamo neugodne učinke nekritične uporabe prehranskih pristopov, kot so »diete« in različna znanstveno nepodprta prehranska dopolnila, a so tovrstni pristopi še vedno pogosti in dodatno povečujejo bolezensko breme debelosti (8). Vsak hiter in zdravstveno neustrezen pristop k zmanjšanju telesne mase se odrazi v visokem deležu recidivov in tudi z dodatnimi pridruženimi zdravstvenimi zapleti.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je že leta 1977 sprejela izhodiščni koncept, da je debelost kronična bolezen, in v specifičnem akcijskem planu 2013–2020 opredelila globalne strategije za preprečevanje razsežnosti pandemije debelosti (9). Ameriško zdravniško združenje je tako leta 2013 opredelilo debelost kot »bolezensko stanje s številnimi patofiziološkimi vidiki« (10), Evropska komisija pa je leta 2021 podala izjavo, da je »debelost kronična napredujoča bolezen« (*angl.* chronic relapsing disease), ki hkrati tudi sproža druge kronične bolezni (4).

Dodatna klinična težava pri trenutnem splošnem opredeljevanju debelosti kot bolezenskega stanja je tudi opredeljevanje diagnoze debelost s konceptom ITM. Glede na sodobna znanja

medicine je ITM bistveno pregrobo diagnostično merilo za ugotavljanje debelosti in dejansko le usmeritev v diagnostični proces prehranske in presnovne obravnave debelosti, saj ne odraža kliničnih učinkov terapevtskih ukrepov (11,12). Klinične raziskave pri različnih skupinah bolnikov in tudi starostnikov so namreč prikazale paradokso povezanost ITM z kliničnim izidom zdravljenja in preživetjem, ko so ITM uporabili kot kazalnik telesne sestave (13). Paradokso napovedno vlogo ITM v povezavi s kazalniki zdravja ugotavljajo tudi na področju epidemioloških raziskav, ko s fenomenom obratne epidemiologije opisujejo pojav »paradoksa debelosti« (14). ITM namreč ne označuje telesne sestave, zato s takšno oceno telesne mase ne moremo sklepati na izgubo funkcije in mase mišic oziroma sarkopenijo, ki je pogosta spremljevalka staranja ter akutnih in kroničnih bolezenskih stanj. Prav ocena telesne mase z ITM ne odraža porazdelitve in količine maščevja. Ker sarkopenija in maščobna masa ter njun medsebojni odnos neposredno določajo prehransko in presnovno stanje posameznika (15,16), je ITM, ki ga tradicionalno uporabljamo za oceno podhranjenosti in debelosti, neustrezen za klinično pomembne ukrepe na ravni posameznega bolnika. Pri obravnavi debelosti je zato potrebna klinična prehranska obravnava (17). Ta predstavlja diagnostični postopek za opredelitev različnih oblik debelosti ter je izhodišče preventivnih in terapevtskih ukrepov za njihovo obravnavo.

ETIOPATOGENEZA

Debelost je kompleksno bolezensko stanje in preplet številnih etiopatogenetskih mehanizmov razvoja debelosti (18). Pri razpravljanju o vzrokih debelosti je smiselno izhajati z več znanstvenih vidikov (19). V ospredju je vsekakor energijski vidik, saj se stanje debelosti praviloma razvije, ko je dolgotrajen energijski vnos z hrano višji kot posameznikove energijske potrebe. Pomembna so tudi spoznanja o fiziološki nastavitvi uravnavanja telesne mase pri posamezniku ter kako nanjo vpliva kompleksna interakcija notranjih bioloških dejavnikov z dejavniki okolja. V razvoj debelosti se vpletajo genetski, presnovni in vedenjski dejavniki ter obesogeno okolje s sedečim načinom življenja, ki so v interakciji s fiziološkimi mehanizmi uravnavanja telesne mase. Osrednjo fiziološko regulatorno vlogo ima osrednji živčni sistem. V hipotalamusu poteka uravnavanje energijske homeostaze preko nadzora nad vnosom hrane, kar vpliva na uravnavanje teka, porabo energije in nastavitve ciljne telesne mase posameznika (*angl.* set-point). Delovanje hipotalamusa uravnavata hedonistični psihološki sistem (ozadje: mezolimbicni sistem možganov predstavlja čustveni del), vključujejo pa se tudi endokanaboidni in serotoninski sistem ter prefrontalni korteks. Zadnji ima kognitivno, zavestno izvršilno funkcijo nad izbiro hrane in odločitvijo za hranjenje. Pri debelosti gre za globalno motnjo v medsebojni povezavi naštetih treh sistemov, ki določajo odnos do hrane (20).

Nastavitvene točke telesne mase

Pri posamezniku v odraslosti je nastavitvena točka (*angl.* set-point) za uravnavanje telesne mase izjemno stabilno in na kratkotrajne spremembe odporno stanje pri nespremenjenih pogojih okolja. Zato se večina znanstvenikov strinja, da biološki homeostatični mehanizmi telesno maso, torej tudi maščobno maso, aktivno vzdržujejo oziroma jo ščitijo (21). Za klinično prakso je tako pomembno, da telo svojo odraslo telesno maso, torej tudi stanje debelosti, preko notranjih regulatornih mehanizmov aktivno ščiti, četudi gre za bolezensko stanje (22). To potrjuje tudi vsakodnevna klinična praksa, saj so recidivi debelosti po agresivnih in »hitrih« manevrih izgube telesne mase izjemno visoki, tudi v več kot 90 %, ter se klinično najpogosteje kažejo kot fenomen »jo-jo« (23). Še več, fenomen nastavitve točke vzdrževanja določene telesne mase (*angl.* set-point) ni fiksni, temveč dinamičen in se giba v

okviru dinamičnega fiziološkega ravnovesja oziroma neravnovesja glede na kompleksnost fizioloških vplivov (*angl. settling-point*) in odraža presnovne prilagoditve na energijsko neravnovesje brez povratne kontrole (11). V klinični praksi to pomeni, da je v primeru, ko se posamezniku povečuje telesna masa oziroma maščobna masa, vzdrževanje telesne mase uravnavano samo proti izgubljanju telesne mase in ne proti njenemu pridobivanju. Zato je med klinično najbolj pomembnimi terapevtskimi ukrepi preprečevanje dodatnega pridobivanja telesne mase.

Med ostale vzroke debelosti, ki jih moramo prepoznati pri prehranski obravnavi, uvrščamo motnje hranjenja in motnje prehranjevanja. K njim vodijo stanja kroničnega stresa, predvsem posledice stisk in nerazrešenih življenjskih problemov ter slaba samopodoba (24,25). Pogosto se pri osebah pojavlja sindrom večernega hranjenja, ko oseba več kot polovico celotnega energijskega vnosa zaužije v večernih urah. Debelosti so tako lahko pridružene depresivne motnje in anksioznost, ki so lahko vzrok ali posledica debelosti. Na povečanje telesne mase vplivajo tudi nekatera zdravila (antidepresivi, antipsihotiki, β -blokatorji, antidiabetiki, kortikosteroidi, kontraceptivi, antiepileptiki itd.).

S staranjem trend debelost dodatno narašča zaradi hormonskih sprememb, ki vodijo v zmanjšanje puste telesne mase in posledično zmanjšanje bazalnih energijskih potreb. Vpliv staranja se začne izražati med 50. in 60. letom. Redki vzroki debelosti so hormonske motnje. Cushingov sindrom spremljata trebušna debelost in sarkopenija. Hipotiroza zmanjša porabo bazalne energije, zato se maščobna telesna masa poveča pogosteje. Pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov je debelost prisotna v 50 % primerov. Hormonske spremembe pa niso zgolj vzrok, ampak veliko pogosteje posledica debelosti. Tudi prenehanje kajenja lahko preko opisanih centralnih mehanizmov pripomore k povečanju telesne mase. Zmanjšanje telesne dejavnosti ob neprimernem prehranskem vnosu lahko privede do sarkopenične oblike debelosti.

POSLEDICE DEBELOSTI

Debelost je pomemben dejavnik tveganja drugih kroničnih in akutnih bolezenskih stanj ter povečuje stopnjo obolevnosti, zmanjšuje kakovost življenja in nezdravljena skrajšuje pričakovano življenjsko dobo (24,25). Patološko kopičenje maščobnega tkiva ali adipozopatija vodi v razvoj bolezenskih oblik debelosti, pri katerih je spremenjen proces adipogeneze, presnove maščob in razporeditve maščobnega tkiva, kar vodi v številne zdravstvene zaplete (26). Za debelost je tako kot za ostale kronične bolezni značilna kahektična presnova z nizko stopnjo kroničnega vnetja in povečano razgradnjo beljakovin, kar se odraža na različnih organih in organskih sistemih ter njihovi funkciji (27). Stopnja presnovne aktivnosti maščobne celice in s tem povezanih zdravstvenih zapletov je odvisna od količine in razporeditve maščevja ter prisotnosti ektopičnega kopičenja maščobe znotraj notranjih organov. Kronično čezmernen vnos energije povzroča najprej povečanje števila maščobnih celic (hiperplazijo) in nato hipertrofijo maščobnih celic. Najbolj so presnovno škodljivi hipertrofični adipociti v trebušni votlini, saj proizvajajo provnetne snovi (npr. TNF-alfa, rezistin, interleukin). Te pripomorejo k razvoju nizke stopnje kroničnega vnetja in s tem presnovnih sprememb, kot je inzulinska odpornost.

Posledice adipozopatije so torej patogeni mehanizem za razvoj in večjo izraženost številnih akutnih in kroničnih bolezenskih stanj, med katere uvrščamo srčno-žilne bolezni (SŽB), arterijsko hipertenzijo (AH), koronarno bolezen srca, hipertrofijo levega prekata, srčno

popuščanje, idiopatsko povišan znotrajlobanjski tlak, kognitivne motnje, motnje razpoloženja, katarakto oz. sivo mreno, pešanje pljučne funkcije in razvoj bolezni, kot so obstruktivna apneja v spanju, hipoventilacijski sindrom, nealkoholna zamaščenost jeter, steatoza, steatohepatitis, ciroza jeter, bolezni žolčnika in trebušne slinavke, sladkorna bolezen (SB), dislipidemija, protin ali urični artritis, osteoartritis, flebitis, ginekološke nenormalnosti, menstrualne motnje, neplodnost, sindrom policističnih jajčnikov, razvoj raka dojk, maternice, materničnega vratu, prostate, ledvic, debelega črevesa, požiralnika, trebušne slinavke, jeter, vpliv na imunski sistem preko okvare limfocitov T (adipokini inhibirajo CD8-T celični odgovor) in prizadetost gibalnega sistema.

KLINIČNA SLIKA DEBELOSTI

Klinično se debelost kaže v spremembi telesne sestave na račun povečanega deleža maščobnega tkiva in njegove razporeditve po telesu. Od slednjega je odvisno tveganje pridruženih bolezni. Če se maščevje kopiči periferno, podkožno na bokih in stegnih, opazimo pridružene klinične zaplete na področju gibal. V primeru težjih oblik se debelost izraža kot nabor patoloških presnovnih, duševnih in gibalnih stanj. Glede na zdravstveno tveganje smo zlasti pozorni na naslednje oblike debelosti.

Presnovni sindrom

Presnovni sindrom je skupek povezanih presnovnih in kliničnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni in umrljivosti (28). Pogostejše se pojavlja pri telesno neaktivnih in starejših osebah, za katere je značilno zmanjšanje puste telesne mase in njenega ugodnega učinka na presnovo, zlasti pri telesni nedejavnosti.

Sarkopenična debelost

Sarkopenična debelost je stanje prehranjenosti, ki je posledica kopičenja maščobnega tkiva ob hkratni izgubi mišične mase (15,16). Sarkopenija predstavlja izgubo funkcije in skeletne mišične mase, ki so jo sprva opredelili kot kompleksen geriatrični sindrom, katerega razširjenost se s starostjo povečuje (29, 30). Klinična slika in presnovno stanje sarkopenične debelosti sta posledica patogenetskih mehanizmov, ki pripeljejo do kopičenja maščobne mase in hkratne izgube mišične mase oziroma funkcije. Zaradi sinergizma presnovnih motenj debelosti in sarkopenije se poveča tveganje za razvoj presnovnih motenj in funkcionalne prizadetosti v večji meri kot posamezno bolezensko stanje. Sarkopenija se namreč lahko razvije pri debelih v kateri koli starosti. Ker je v starosti razvoj sarkopenije zaradi fizioloških mehanizmov staranja pospešen in ker starostniki predstavljajo najhitreje rastoči del prebivalstva, je pomembno, da razvoj sarkopenije preprečujemo, jo pravočasno prepoznamo in učinkovito zdravimo. Negativne klinične posledice nezdravljene sarkopenične debelosti so močan in neodvisen dejavnik tveganja krhkosti in poslabšanja različnih kroničnih bolezenskih stanj ter vodijo v večjo splošno umrljivost in zlasti umrljivost starejših (31–33). Posebej moramo biti pozorni na bolnika z akutnim bolezenskim stanjem ali poslabšanjem kronične bolezni, ki nehoteno izgublja telesno maso in je pogosto podhranjen, kar je posledica povečanja katabolne presnove in posledičnega propadanja mišične mase. Na sarkopenično debelost v klinični praksi pomislimo pri dejavnikih in kliničnih stanjih, ki nakazujejo razvoj sarkopenične debelosti (Tabela 1).

Tabela 1. Klinična stanja in simptomi, pri katerih je pogost razvoj sarkopenične debelosti.

Dejavniki	Klinična stanja
starost > 70 let	
kronične bolezni in odpoved organov ali organskih sistemov	kronično srčno popuščanje kronične ledvične bolezni kronična prizadetost ali odpoved prebavil kronične bolezni jeter (NASH, ciroza) kronične bolezni dihal kronične nevrološke in nevrodegenerativne bolezni kronični kognitivni upad (demenca) depresija presaditev organov endokrine bolezni (presnovni sindrom, sladkorna bolezen, bolezenska stanja s povišanim kortizolom, hipogonadizem, zdravljenje s kortikosteroidi) osteoarthritis nekateri oblike raka (rak dojke, rak prostate)
nedavna akutna bolezenska stanja	bolezenska stanja, ki zahtevajo hospitalizacijo (zdravljenje v intenzivni enoti, večji kirurški posegi in poškodbe) daljša imobilizacija ali zmanjšana pomičnost
pretekle težave s prehranjevanjem	nedavna anamneza zmanjšane vnosa hrane (npr. < 50 % v več kot dveh tednih) nedavna izguba telesne mase (hotena, hitra, diete) sindrom ciklične izgube in pridobivanja telesne mase nedavno hitro povečanje telesne mase dolgotrajne omejevalne diete bariatrični kirurški posegi
anamneza	pogosti padci šibkost, izčrpanost, hitra utrudljivost napredujoče zmanjšanje gibalne zmogljivosti

Sarkopenično debelost opredelimo pri posamezniku s prisotnostjo debelosti in sarkopenije (15,16). Pri opredelitvi sarkopenične debelosti sledimo diagnostičnemu procesu, ki ga prikazujemo v Tabeli 2. Diagnostična merila sarkopenije prikazujemo v Tabeli 3 (29).

Tabela 2. Diagnostični proces za oceno sarkopenične debelosti.

PRESEJANJE presejanje ob prisotnosti dejavnikov in kliničnih stanj, ki nakazujejo povečano tveganje sarkopenične debelosti visok ITM ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in/ali obseg pasu ($\geq 102 \text{ cm}$ za M, $\geq 88 \text{ cm}$ za Ž) + klinični sum na sarkopenijo (simptomi, klinični znaki, vprašalnik SARC-F) pozitivno presejanje s pozitivnima obema meriloma presejanja – za debelost in za sarkopenijo
DIAGNOSTICIRANJE 1. korak: spremenjena funkcija mišic – test mišične moči (meritev moči stiska roke, test vstajanja s stola v 15 sekundah ali 30 sekundah, merjenje moči iztega kolena) 2. korak: spremenjena telesna sestava – meritev telesne sestave: primarno DXA (MM v % > 34 %, znižana ALM/TM; alternativno uporaba BIA (SMM/TM ali FFMI) *glej merila za sarkopenijo v Tabeli 3, specifične podrobnosti v referencah 1,2 za postavitev diagnoze sarkopenična debelost je potrebno izpolnjevanje obeh meril – zmanjšana funkcija mišic in spremenjena telesna sestava (relativno zvišanje MM in znižanje FFMI oz. sarkopenija)
RESNOST stopnja I. – brez bolezenskih zapletov stopnja II. – bolezenski zapleti zaradi debelosti in/ali sarkopenija (vsaj en zaplet, npr. metabolni sindrom, srčno-žilna bolezen, bolezen dihal, zmanjšanje gibalne zmogljivosti itd.)

Legenda: ITM – indeks telesne mase; DXA – dvojna absorpcijska rentgenska denzitometrija; MM – maščobna masa; ALM – pusta masa na udih (angl. appendicular lean mass); TM – telesna masa; SARC-F – vprašalnik za oceno moči oziroma sposobnosti prenašanja bremen, pomoči pri hoji, dviganja s stola in padcev (angl. strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, falls), SMM – skeletna mišična masa.

Tabela 3. Diagnostična merila sarkopenije.

SARKOPENIJA
Diagnostična merila
1. majhna mišična moč*
2. majhna mišična masa in/ali kakovost mišic**
3. majhna telesna zmogljivost (funkcija)***
Verjetnost sarkopenije ugotavljamo z merilom 1.
Diagnozo sarkopenija potrdimo z merilom 1 in merilom 2.
Ob izpolnjevanju meril 1,2, in 3 gre za hudo sarkopenijo .

Legenda: * – moč stiska roke: moški < 27 kg, ženske < 16 kg, vstajanje s stola < 5 dvigov v 15 sekundah; ** – majhna mišična masa: denzitometrično merilo = ASM/višina²: moški < 7,0 kg/m², ženske < 5,5 kg/m² (ASM – apendikularna skeletna masa); bioimpedančno merilo: FFMI – indeks nemaščobne mase (angl. fat free mass index): moški < 17, ženske < 15; kakovost mišic; *** – nizek fazni kot (< 4).

ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Kompleksnost problema debelosti presega zgolj posamične hitre nasvete samooklicanih strokovnjakov in kratkoročna navodila zdravnika, dietetika, kineziologa ali psihoterapevta.

Obravnava bolezenske oblike debelosti zahteva multidisciplinarni pristop usposobljenih strokovnjakov na področju bariatrije (tj. vede, ki se ukvarja s področjem debelosti in zdravljenjem z debelostjo povezanih zdravstvenih težav), zdravnika, diplomirane medicinske sestre, kineziologa in psihoterapevta, ki je usmerjen v uravnavanje posameznikove telesne mase. Zdravljenje debelosti zahteva dolgoročno spremembo vedenja, prehranskih navad in navad gibanja ter obravnavo psiholoških in čustvenih motenj (34,35). Temelji na izhodiščih klinične prehrane (usmerjene v bolnika) in načelih obravnave kroničnih bolezni. To velja tako za njeno preprečevanje kot tudi za odkrivanje, zdravljenje (diagnoza, ocena zapletov debelosti, določitev cilja, zdravljenje) in dolgoročno spremljanje.

Predpogoj za klinično obravnavo debelosti je opredelitev njene diagnoze na podlagi antropometričnih meritev in meritev telesne sestave, pri čemer ocenimo klinične parametre zapletov kopičenja maščobnega tkiva, s katerimi ocenjujemo bolnikovo presnovno, duševno in funkcionalno zdravje (35,36). Posebej pozorni smo na stanji, kot sta sarkopenična debelost in debelost s pridruženima podhranjenostjo ob akutnih bolezenskih stanjih in poslabšanjem kroničnih bolezenskih stanj. Obe stanji moramo pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati, saj sta povezani s slabšim preživetjem in izidom zdravljenja tudi pri drugih pridruženih boleznih.

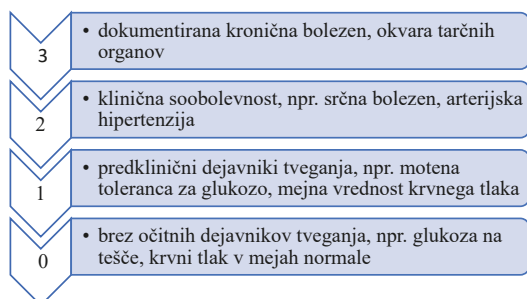
Ocena kliničnih parametrov presnovnih zapletov debelosti

Temelji na oceni stopnje zapletov adipozopatije, pri čemer ocenjujemo presnovne, nepresnovne (mehanske) in duševne zaplete (Tabela 4) ter stopnjo njihove izraženosti po Edmon- tonski lestvici (37). Namen klinične ocene je, da skupaj z oceno antropometričnih parametrov izberemo bolniku najbolj primeren način zdravljenja, ki je prilagojen posamezniku in se stopnjuje glede na tveganje za zdravje. Presnovne zaplete opredelimo pri vseh osebah z ITM > 25 kg/m² in povečanim obsegom pasu ali čezmerno količino maščevja in/ali ITM > 30. Pri težjih oblikah debelosti z pridruženimi zdravstvenimi zapleti adipozopatije ocenimo tudi smiselnost zdravljenja z zdravili in pri morbidni debelosti šele po strogi individualni presoji razmislimo o bariatričnem kirurškem posegu.

Tabela 4. Vrste kliničnih zapletov debelosti.

A) presnovno zdravje (AH, SB, dislipidemija, srčno-žilne bolezni, nealkoholna zamaščenost jeter, sindrom policističnih jajčnikov, moški hipogonadizem, ženska neplodnost, motnje dihanja v spanju)
B) duševno zdravje (motnje razpoloženja, depresija, slaba samopodoba, motnje koncentracije, stres, motnje hranjenja)
C) nepresnovni zapleti (osteoartritis velikih sklepov in gibalne omejitve, stresna urinska inkontinenca, gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), limfedemi, vensko popuščanje, kožni intertrigo)

Legenda: AH – arterijska hipertenzija; SB – sladkorna bolezen; GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen.

Tabela 5. Stopnje kliničnih zapletov debelosti (povzeto po (37)).

Cilj zdravljenja vedno prilagajamo posamezniku, pri čemer upoštevamo vzrok debelosti, pogostost izgubljanja telesne mase (TM), najvišjo doseženo TM, starost bolnika, diagnostično opredelitev debelosti, zdravstvene in psihološke zaplete debelosti ter socialne dejavnike in vzroke čezmernega energijskega vnosa, ki vodijo v čezmerno kopičenje maščobnega tkiva. Pri klinični obravnavi vedno spremljamo telesno sestavo in kot terapevtski cilj postavimo predvsem preprečevanje zviševanja točke nastavitve uravnavanja telesne mase, pri kateri se sprožijo nevrohumoralni prilagoditveni odzivi. To pomeni stabilizacijo kroničnega bolezenskega stanja ob minimalni izgubi puste mase in vzdrževanju za posameznika optimalnega razmerja med pusto telesno maso in maščobno maso. Že minimalna izguba telesne mase (3–5 %), ki jo je mogoče vzdrževati, pomembno izboljša zdravje posameznika (34,38).

Vodenje bolnika s povečano telesno maso v ambulantni družinske medicine

Ambulanta družinske medicine ima zaradi načina dela, poznavanja obravnave ostalih kroničnih bolezni ter poznavanja bolnika in njegove družine ključno vlogo pri obvladovanju kompleksne patologije debelosti. Čim prejšnja prepoznava debelosti pri bolniku in morda tudi pri njegovih družinskih članih ter svetovanje o spremembi življenjskega sloga celotne družine omogoča učinkovite ukrepe, ki so usmerjeni v preprečevanje razvoja debelosti otrok tudi v odraslosti (34–36). Pristop k bolniku z debelostjo ima določene posebnosti, ki jih moramo zaradi kompleksnosti problema upoštevati, zlasti dejstvo, da so pogosto izpostavljeni pred-sodkom, stigmati in napačnemu sklepanju o vzroku nastanka debelosti. Pogovor o problemu povečane telesne mase naj se prične s spoštovanjem in brez obsojanja ali napačnega sklepanja o vzrokih debelosti.

Bolniku z debelostjo svetujemo njemu prilagojeno zdravljenje glede na stopnjo debelosti in raven kliničnih zapletov s pomočjo ustrezno izobraženih strokovnjakov. Zdravljenje temelji na:

- oceni motiviranosti za spremembo in krepitvi samopodobe;

- zmerni in individualno prilagojeni omejitvi dnevnega energijskega vnosa ter povečani telesni dejavnosti, ki sta prilagojeni posamezniku;
- spreminjanju vedenja z uporabo kognitivno-vedenjskih tehnik (samokontrola vedenja) in čuječnosti ter ureditvi spanja in umirjanju stresa.

Bolnika moramo spremljati dolgoročno.

ZAKLJUČEK

Debelost je zaradi večvzročnosti težko vodljiva kronična bolezen, ki od terapevta zahteva znanje patofiziologije, klinično oceno, zdravljenje in dolgoročno multidisciplinarno obravnavo. Najbolj učinkovito zdravljenje debelosti je še vedno preprečevanje. Zdravljenje debelosti je usmerjeno v uravnavanje telesne mase, primerne posamezniku glede na spol, starost, pridružene bolezni in presnovno stanje. Debelost zdravimo po načelih obravnave kronične bolezni in izhodiščih klinične prehrane ob sodelovanju tima ustrezno usposobljenih strokovnjakov. Cilj zdravljenja debelosti je ohranitev posameznikovega zdravja in primerne telesne sestave ter ne le izguba števila kilogramov na tehtnici. Učinkovito zdravljenje debelosti vključuje dolgoročni način vzdrževanja novih navad tudi v njegovem življenjskem okolju.

LITERATURA

1. Determinante zdravja – dejavniki tveganja. Zdravstveni Statistični Letopis Slovenije 2020. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2020. Dosegljivo 28.09.2022 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2020/3.2_cezmerne_hranjenost_in_debelost_2020.pdf.
2. Pandemija Covid-19 v Sloveniji. izsledki spletne raziskave o vplivu pandemije na življenje (SI-PANDA) 7.val. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021. pp. 37–43.
3. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diab Endocrinol* 2021;9:418.
4. Balakrishnan VS. WHO European Regional Obesity Report 2022, *Lancet Diab Endocrinology* 2022; 10:488. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>.
5. Kovač Blaž M. Clinical pathway in primary care healthcare. *Med Razgl* 2017;56: 53–60.
6. Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med* 1996;100:230–6.
7. Glanz K, Bader MD, Iyer S. Retail grocery store marketing strategies and obesity: an integrative review. *Am J Prev Med* 2012;42:503–12.
8. Lowe MR. Dieting: proxy or cause of future weight gain? *Obes Rev* 2015;16:Suppl 1:19–24.
9. The WHO "Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020". Dosegljivo 29.09.2022 na URL: https://africahealthforum.afro.who.int/first-edition/IMG/pdf/global_action_plan_for_the_prevention_and_control_of_ncds_2013-2020.pdf.
10. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:Suppl 2:S41–S410.
11. Müller MJ, Geisler C, Heymsfield SB, Bosy-Westphal A. Recent advances in understanding body weight homeostasis in humans. *F1000Research* 2018;7(F1000 Faculty Rev):1025.
12. Gonzalez MC, Correia MITD, Heymsfield SB. A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:314–21.
13. Flegal KM, Kalantar-Zadeh K. Overweight, mortality and survival. *Obesity* 2013;21:1744–5.
14. Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord* 2016;21:165–174.
15. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Clin Nutr* 2018;37:1787–93.
16. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Obes Facts* 2018;11:294–305.

17. Cederholm, T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49–64.
18. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 69–84.
19. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:1492.
20. Sternson SM, Eiselt A. Three pillars for the neural control of appetite. *Annu Rev Physiol* 2017;79:401–23.
21. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2017;38:267–96.
22. Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology* 2017;152:1718–27.
23. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. *Front Genet* 2019;10:1015.
24. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Al Mamun A, Bonneux L, NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24.
25. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:1492.
26. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB et al. Adiposopathy Working Group. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract* 2008;62:1474–83.
27. Inui A, Meguid MM. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:395–9.
28. Eckel RH, Grundy SM, Zimmel PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181–3.
29. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:1–7.
30. Makizako H. Frailty and sarcopenia as a geriatric syndrome in community-dwelling older adults. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16:4013.
31. Peng TC, Chen WL, Chen YY, Chao YP, Wu LW, Kao TW. Associations between different measurements of sarcopenic obesity and health outcomes among non-frail community-dwelling older adults in Taiwan. *Br J Nutr* 2021;14:1–9.
32. Atkins JL, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr* 2020;28;124:1102–13.
33. Du Y, Wang X, Xie H, Zheng S, Wu X, Zhu X, et al. Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *BMC Endocr Disord* 2019;19:109.
34. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E875–E891.
35. Blaž-Kovač M, ed. Družinska obravnava debelosti otrok in mladostnikov. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2016.
36. European Guidelines for Obesity management in Adults. *Obes Facts* 2019;12:40–66.
37. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 2009;33:289–95.
38. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity* 2014;22:5–13.

PRISTOP K BOLNIKU S ČEZMERNO TELESNO MASO – POGLED KIRURGA

*BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY FOR PATIENTS WITH MORBID
OBESITY – SURGEON VIEW*

TADEJA PINTAR, JURE SALOBIR

IZVLEČEK

Pojavnost (incidenca) debelosti se v svetu povečuje. Pomembno vpliva na obolevnost in umrljivost, zmanjšuje kakovost življenja in ga tudi pomembno skrajšuje. Kirurško zdravljenje debelosti je multidisciplinarno in učinkovito. Je edini način zdravljenja, ki omogoča in zagotavlja dolgotrajno izgubo čezmerne telesne mase in zdravljenje debelosti pridruženih boleznih ob sprejemljivem tveganju. Metabolna kirurgija je namenjena zdravljenju metabolnega sindroma s pomembno komponento sladkorne bolezni tipa 2 (SBT2) in z boleznijo povezanih zapletov. S posebnimi kirurškimi posegi posegamo v anatomske značilnosti prebavne cevi, ki jih spremenimo v anatomske in fiziološke smislu. Učinki bariatričnih in metabolnih posegov temeljijo na spremenjenem izločanju in aktivnosti prebavnih peptidov, ki spreminijo motilnost prebavne cevi, prebavo hranil, absorpcijo, sproščanje prebavnih peptidov, žolčnih kislin in mikrobioto v prebavni cevi. Posledica prilagoditvenih mehanizmov je spremenjena energijska homeostaza, vključno z metabolizmom glukoze. Nadomeščanje hranil je temeljni princip zdravljenja po kirurških posegih zaradi bolezenske debelosti, medtem ko opuščanje nadomestnega zdravljenja vodi v pomanjkanje hranil in presnovne zaplete. Za zmanjšanje celokupne pojavnosti zapletov je nujno prepoznavanje akutnih presnovnih in kirurških zapletov pri bolnikih po MBK, zato mora potekati v specializiranih centrih.

Ključne besede: morbidna debelost, metabolna in bariatrična kirurgija, merila, indikacije, rezultati zdravljenja.

ABSTRACT

Obesity has an increasing trend worldwide and represents a preeminent health care problem including morbidity and mortality; obesity reduces QL and overall survival . BMS is multimodal and the most effective treatment for severe obesity and maintains long-term weight loss that is related to improvement or remission of several comorbidities including T2DM. Overall risk of complications after MBS is low. Some weight loss surgeries modify the gastrointestinal anatomy and physiology, including the secretions and actions of gut peptides. Certain MBS procedures alter the patterns of gastrointestinal motility, nutrient digestion and absorption, gut peptide release, bile acids and the gut microflora. In correlation to digestive tract adaptation mechanisms, an alteration of energy homeostasis and glucose

metabolism, the target metabolic improvements . Supplementation therapy is the baseline approach after all obesity surgery interventions; no supplementation has life-threatening metabolic complications. Surgical and non-surgical complications after BMS should be evaluated promptly to reduce all overall rate of complications and treated in BS index-center.

Keywords: morbid obesity, metabolic and bariatric surgery, criteria, indications, outcome.

UVOD

Prenovljene klinične smernice za obravnavo bolnikov z morbidno debelostjo prinašajo nova priporočila za kirurške posege, ki so namenjeni izgubi čezmerne telesne mase. Med pomembne novosti sodijo metabolni kirurški posegi pri bolnikih SBT2 z indeksom telesne mase (ITM, kg/m²) 30 ob upoštevanju deleža telesne maščobe, ki ga izračunamo kot razmerje med telesno višino in telesno maso, ter novi postopki presejanja za merila, ki so osnova odločitev za vrsto kirurškega posega (1,2,3).

Debelost je kronična bolezen, za katero sta značilna kronični nizkoaktivni vnetni odziv in imunska disfunkcija. Zaradi posledic kroničnega vnetnega odziva pride do prekinitve in motenj homeostatskih mehanizmov s presnovnimi motnjami, ki so posledica še ne povsem pojasnjenih mehanizmov, v katere se vpletajo produkcija citokinov, adipokinov, hormonov in reaktantov akutne faze vnetja.

Kirurški posegi za zdravljenje debelosti ali metabolno-bariatrična kirurgija (MBK) so učinkoviti in omogočajo dolgotrajno remisijo debelosti pridruženih bolezni ter zagotavljajo večjo izgubo čezmerne telesne mase kot nekirurški načini hujšanja (1,2,4,5,6). Zaradi učinkov MBK se pomembno izboljša bolnikovo presnovno stanje (1,6,7,8), zmanjša splošna umrljivost, izboljša kakovost življenja ter zmanjšajo absenzem in celokupni stroški zdravljenja bolezenske debelosti. Varnost MBK je primerljiva z drugimi kirurškimi posegi, perioperativna smrtnost pa je zelo nizka in se giblje med 0,03 % in 0,2 %. Manjša je tudi pojavnost perioperativnih kirurških zapletov, ocenjenih z različnimi lestvicami, kot so modificirana Clavien-Dindova klasifikacija (CDC), Longitudinalna ocena bariatrične kirurgije (LABS, Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery), lestvica Centrov odličnosti bariatrične kirurgije (BSCOE), lestvica Ameriškega združenja za presnovno in bariatrično kirurgijo (ASMBS); MIBSC (Michigan Bariatric Surgical Collaborative, QI (Quality Improvement); celokupna incidenca zapletov znaša 2,4 % po CDC, manjših zapletov v skupini I po CDC 6%.

Trenutno sta prevladujoča posega vzdolžna resekcija želodca (VRŽ; rokavasta ali t. i. sleeve resekcija) in Roux-en-Y obvodna operacija (RYGB), ki skupaj predstavljata približno 90 % vseh kirurških posegov. Obe kirurški tehniki imata dobro raziskane srednjeročne in dolgoročne rezultate. Med ostalimi kirurškimi posegi MBK opravljamo obvod z eno anastomozo (*angl.* one-anastomosis; gastric by-pass, OAGBP), duodenalno-ilealni obvod z eno anastomozo (*angl.* single-anastomosis duodeno-ileal by-pass, SADI), rokavno-ilealni obvod z eno anastomozo (*angl.* single anastomosis sleeve-ileal by-pass, SASI), illealno interpozicijo, biliopan-kreatično diverzijo in t. i. tehnike z dodatkom restrikcije v obliki obroča (*angl.* banded sleeve, banded by-pass). Poleg kirurških tehnik izvajamo endoskopske tehnike, ki so lahko samostojna oblika zdravljenja bolezenske debelosti ali premostitev do kirurškega zdravljenja. Med endoskopske tehnike sodijo endobarier, endoskopska gastrična plikacija (*angl.* EndoCinch Endoluminal Vertical Gastroplasty, EVG) in transoralni gastroplastični sistem (*angl.* TransOral

GAstroplasty system (TOGA), endoskopska vzdolžna gastroplastika ter intragastrični baloni in aspiracijske tehnike. Endoskopske tehnike imajo pomembno vlogo pri reševanju dolgotrajnih zapletov po MBK in reviziji anastomoz (dilatacija, augmentacija), stentiranju, oskrbi marginalnih ulkusov ter so pomemben del oskrbe bolnikov po MBK tudi z vidika dolgotrajnega endoskopskega sledenja po kirurškem posegu. Posege MBK izvajamo z minimalno invazivnimi kirurškimi pristopi laparoskopske ali robotske kirurgije.

MERILA ZA KIRURŠKO ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

ITM (kg/m²). Kljub omejitvam ITM za natančno oceno dejavnikov tveganja je ITM še vedno merilo za klasifikacijo bolnikov s čezmerno telesno maso ali debelostjo. Postopki MBK so trenutno primerni za bolnike z ITM 30–34,9 kg/m². V I. funkcijskem razredu debelosti (ITM 30–34,9 kg/m²) so dokazali neugoden vpliv debelosti na poslabšanje številnih pridruženih bolezni, vključno s psihosocialnim funkcioniranjem, skrajšanjem življenjske dobe in poslabšanjem kakovosti življenja. Posege MBK moramo ponuditi bolnikom v I. funkcijskem razredu debelosti kot možnost zdravljenja samo v primeru, ko ne dosežejo bistvene ali trajne izgube telesne mase ali izboljšanja pridruženih bolezni z nekirurškimi metodami. Na osnovi rezultatov raziskav (raziskave RCT, metaanalize in opazovalne raziskave) so mednarodna združenja za obravnavo sladkorne bolezni uvrstila posege MBK kot temeljni pristop zdravljenja pri bolnikih s SBT2 z ITM < 35 kg/m², saj z njimi dosežemo pomembno izgubo čezmerne telesne mase in izboljšanje presnovnega stanja. Prednosti MBK posegov pri skupini bolnikov z ITM < 35 kg/m² so dolgotrajna remisija sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije, dislipidemije, obstruktivne motnje spanja ali hipoventilacije zaradi debelosti več kot 5 let po kirurškem posegu [1,9,10,11]. V kohortnih raziskavah so dokazali, da pri bolnikih z ITM < 35 kg/m² dosežemo boljše remisijo pridruženih bolezni kot pri bolnikih v drugem funkcijskem razredu z ITM ≥ 35 kg/m² in hkrati tudi ITM ≤ 25 kg/m². V randomiziranih raziskavah so dokazali, da so posegi MBK tri leta po kirurškem posegu bolj učinkoviti pri remisiji SBT2 kot maksimalna intervencija življenjskega sloga.

V randomiziranih raziskavah, v katerih so preiskovali populacije bolnikov z ITM < 35 kg/m², so dokazali koristi MBK pri posameznikih z debelostjo razreda I v primerjavi z drugimi oblikami zdravljenja. S primerjavo bolnikov, ki so jih zdravili s posegi MBK, in bolnikov, zdravljenih z nekirurškimi metodami, so ugotovili, da s posegi MBK dosežemo boljše dolgoročno zmanjšanje telesne mase in izboljšanje presnovne bolezni (1,12,13). Pri bolnikih s posegi MBK dosežemo tudi kratkoročno bolj učinkovito remisijo SBT2 in izgubo čezmerne telesne mase kot z nekirurškim zdravljenjem. Pri bolnikih s posegi MBK pomembno boljši nadzor SBT2 vztraja tudi dve leti po kirurškem posegu.

Ob upoštevanju dejstva, da je izguba čezmerne telesne mase (*angl.* excessive weight loss, EWL%) pri bolnikih z ITM < 35 kg/m² trajnejša kot pri posameznikih z ITM ≥ 35 kg/m², je nekirurško hujšanje priporočljivo pred odločitvijo za kirurško zdravljenje samo, če pri bolniku ne dokažemo pridruženih bolezni. Bolniku v funkcijskem razredu I, ki ima pridružene bolezni, kot so SBT2, arterijska hipertenzija, dislipidemija, obstruktivna spalna apneja, srčno-žilne bolezni (npr. bolezen koronarnih arterij, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija), astma, bolezen zamaščenih jeter in nealkoholni steatohepatitis, kronična ledvična bolezen, sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost, gastroezofagealna refluksna bolezen, psevdotumor cerebri ter bolezni kostno-mišičnega sistema, moramo po oceni stopnje tveganja ponuditi zdravljenje s posegi MBK (13,14,15,16).

ITM $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Na osnovi znanstvenih dokazov o varnosti, učinkovitosti in stroškovni prednosti posegov MBK ter pomembnem izboljšanju kakovosti življenja bolnikom z ITM $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ priporočamo kirurško zdravljenje ne glede na prisotnost pridruženih bolezni. Glede na trenutno razpoložljivost in možnosti nekirurškega zdravljenja so slednje metode neučinkovite pri doseganju cilja zdravljenja, to je pomembnega trajnega zmanjšanja čezmerne telesne mase, ki je potrebno za izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja. Debelosti pridružene bolezni v tem razredu pogosto ostajajo nezadostno obravnavane in zdravljene. večje je tveganje določenih bolezni, kar neugodno vpliva na kakovost življenja ter je povezano s telesnimi in duševnimi posledicami debelosti, ogrožanjem splošnega zdravja posameznikov z zmerno do hudo obliko debelosti tudi ob odsotnosti hkratnih bolezni, povezanih z debelostjo [1,16,17].

Mejne vrednosti ITM v azijski populaciji. ITM ne upošteva posameznikovega spola, starosti, etnične pripadnosti ali porazdelitve maščobe in je zato lahko zgolj približna ocena (indeks) debelosti. Pri oceni tveganja moramo upoštevati antropometrične, genetske in druge dejavnike. Tveganje zapletov debelosti je pri bolnikih z visceralno debelostjo in ektopičnim kopičenjem maščobe bistveno višje pri nižjem ITM kot pri bolnikih s kopičenjem maščobe na spodnjih udih. V azijski populaciji je razširjenost sladkorne bolezni in srčno-žilnih bolezni večja pri nižjem ITM kot pri neazijski populaciji, zato je prag tveganja zapletov v tej populaciji premaknjen v območje debelosti z ITM 25–27,5 kg/m^2 , kar moramo upoštevati pri obravnavi bolnikov s posegi MBK.

Starost in posegi MBK. Ob dokazani varnosti posegov MBK se je starostna meja za posege zaradi dokazanih ugodnih učinkov zdravljenja zvišala. Pri starejših od 70 let je MBK v primerjavi z mlajšimi povezana z nekoliko višjo pojavnostjo perioperativnih zapletov, ki je sprejemljiva glede na znatne prednosti izgube telesne mase in remisije hkratnih bolezni. Pojavnost zapletov je pomembno bolj povezana z debelosti pridruženimi boleznimi in izbiro kirurške tehnike kot s starostjo. Ob tem moramo upoštevati, da fiziološke spremembe, ki so posledica staranja, vplivajo na učinkovitost MBK, pojavnost pooperativnih zapletov in hitrost okrevanja. Med dejavniki, ki vplivajo na pojavnost zapletov, so poleg starosti pomembni krhkost, kognitivne sposobnosti, morebitno kajenje in ocena delovanja organov. Pri bolnikih v višjem starostnem obdobju je izbira vrste kirurškega posega pogojena z oceno tveganja zapletov pridruženih bolezni. S tega vidika ni dokazov, ki bi opredeljevali starostno omejitev bolnikov, ki so kandidati za MBK, a sta priporočljivi skrbna izbira in multidisciplinarna obravnava bolnikov, ki vključuje oceno krhkosti [1,18,19].

Posegi pri otrocih in mladostnikih. Izsledki raziskav kažejo, da se dejavniki tveganja, povezani z debelostjo, iz otroštva prenašajo v odraslost, s čimer je povezano individualno tveganje prezgodnje umrljivosti in zapletov zaradi hkratnih bolezni. MBK je varna metoda zdravljenja pri mlajših od 18 let ter omogoča trajno izgubo telesne mase in izboljšanje pridruženih bolezni. V raziskavah dokazujejo tudi pomembne prednosti MBK pri mladostnikih s hudo debelostjo, ki so bili zdravljeni z RYGB, saj s posegom dosežemo bistveno večjo izgubo telesne mase in izboljšanje srčno-žilnih pridruženih bolezni kot pri mladostnikih, ki so se zdravili z zdravili. Hkrati so ob dolgotrajnem pooperativnem sledenju dokazali tudi izboljšanje hipertenzije in dislipidemije do 8 let po kirurškem posegu. V prospektivnih raziskavah Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) (20,21) so dokazali znatno izgubo čezmerne telesne mase in trajno izboljšanje dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni in SBT2 pri mladostnikih, ki so bili zdravljeni s posegi MBK, hkrati pa tudi dejstvo, da z RYGB ugodneje vplivamo na remisijo SBT2 in arterijske hipertenzije pri mladostnikih kot pri odraslih. V prospektivnih raziskavah so dokazali trajno izgubo telesne mase in vzdrževanje remisije pridruženih bolezni pri bolnikih, starih več kot 5 let.

Glede na podatke prospektivnih raziskav strokovna združenja za pediatrijo in Ameriško združenje za bariatrično kirurgijo priporočajo razmislek o MBK pri otrocih/mladostnikih z ITM > 120 % v 95. percentili (debelost II. razreda) in pomembno pridruženo boleznijo ali pri otrocih/mladostnikih z ITM > 140 % v 95. percentil (debelost III. razreda) brez pridružene bolezni. Ker MBK nima negativnega vpliva na pubertetni razvoj ali na pričakovano rast, specifična ocena po Tannerju (spolna zrelost: razvoj prsi pri deklicah, zunanjih spolovil pri dečkih in poraščanost, točkovanje 1-5) in kostne starosti niso pogoj za kirurški poseg.

V klinični praksi sindromske debelosti, razvojnega zaostanka, avtističnega spektra in anamneze poškodb ne uvrščamo med kontraindikacije za MBK pri mladostnikih.

DRUGE OKOLIŠČINE, KI DOKAZUJEJO PREDNOSTI MBK

Artroplastika. Zaradi slabših rezultatov zdravljenja in pričakovane večje pojavnosti zapletov po totalni artroplastiki pri bolnikih z morbidno debelostjo ortopedska združenja poseg (artroplastika kolena, kolka) odsvetujejo pri bolnikih z ITM > 40 kg/m². Poleg zahtevnejših medoperativnih tehničnih okoliščin pri morbidno debelih bolnikih obstaja povečano tveganje ponovne hospitalizacije, okužb kirurške rane in tromboemboličnih zapletov. Posegi BMK so učinkovit način zdravljenja oziroma načrtovanja kirurške korekcije artroze velikih sklepov (totalna artroplastika) (22) pri bolnikih z morbidno debelostjo razreda II/III, če poseg opravimo ≥ 2 leti pred načrtovano artroplastiko, saj tako bistveno zmanjšamo pojavnost celokupnih zapletov ter skrajšamo čas kirurškega posega, trajanje hospitalizacije, pojavnost okužb kirurške rane (OKR) in trajanje rehabilitacije.

Kile trebušne stene. Debelost je dejavnik tveganja ventralne kile. Zaradi povečanega tveganja OKR ter lokalnih in sistemskih okužb se tveganje recidiva kile poveča. Poleg večjega volumna podkožnega maščevja so kile trebušne stene večje, postopek korekcije kile pa bolj zahteven in kompleksen. Znatno izgubo čezmerne telesne mase pri bolnikih z veliko kilo sprednje trebušne stene lahko dosežemo s posegi MBK, a se moramo o času kirurške korekcije kile odločiti individualno (23). Pri morbidno debelih osebah s kilo trebušne stene, ki jo nameravamo popraviti elektivno, je indikacija za poseg MBK zmanjšanje perioperativnih zapletov ter zgodnjih in poznih recidivov kile.

Presaditev organov. Pri bolnikih s končno odpovedjo organa je debelost relativna kontraindikacija za presaditev organa zaradi tehničnih posebnosti presaditve, hkrati pa bolnikom v fazi obravnave premalokrat ponudimo zdravljenje s posegi MBK, da bi izboljšali potek kronične bolezni in zmanjšali dejavnike tveganja za zaplete. Pri bolnikih s končno odpovedjo organa lahko s posegi MBK dosežemo pomembno izgubo telesne mase in tako povečamo verjetnost presaditve organa. V raziskavah so dokazali, da lahko več kot 50 % bolnikov s končno odpovedjo ledvic (24) in morbidno debelostjo uvrstimo na čakalni seznam za presaditev ledvice v 5 letih po MBK. V raziskavah so dokazali tudi, da je MBK varna in učinkovita premostitev do presaditve jeter pri izbranih bolnikih, ki sicer ne bi bili primerni kandidati za presaditev.

Pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev srca, s posegi MBK dosežemo znatno izboljšanje iztisnega deleža levega prekata po kirurškem posegu in zato presaditev ni več indicirana. MBK se je izkazala za varno in učinkovito metodo zdravljenja pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki potrebujejo pomoč levemu prekatu (*angl.* Left Ventricular Assist Device, LVAD). Dokazali so tudi, da je verjetnost presaditve srca pri bolnikih z levostranskim popuščanjem in LVAD trikrat večja, če so bili zdravljeni z MBK (1,25). Hkrati so dokazali tudi, da bolniki z morbidno debelostjo in kronično boleznijo pljuč s posegi MBK izgubijo dovolj primerne telesne mase, da jih uvrstimo na čakalni seznam za presaditev organa.

PCOS in neplodnost. V rodnem obdobju z bariatričnimi operacijami izboljšamo dejavnike, ki so vzrok sekundarne neplodnosti zaradi s citokini poškodovane jajčne celice in negativnih učinkov na endometrij (motnje v ovulatorni in koncepcijski fazi). Z debelostjo povezana neplodnost je posledica periferne aromatizacije androgenov v estrogene. Zaradi posledic inzulinske odpornosti pri debelosti in PCOS nastopi tudi hiperandrogenemija. Z analizo ravni hormonov najdemo značilno znižane vrednosti globulinov, ki vežejo spolne hormone (SHBG), rastni hormon (GH) in proteine, ki vežejo inzulinu podobne rastne dejavnike (IGFBP), ter hkrati zvišanje ravni leptina.

Poleg intenzivnega prehranskega zdravljenja, ki je sestavni del obravnave, pride zaradi prilagoditvenih mehanizmov, sproženih s posegi MBK, do pospešenega izločanja globulinov, ki vežejo spolne hormone (SHBG) in FSH (folikle stimulirajoči hormon) ter do znižanja ravni androgenov. Med ugodnimi učinki kirurških posegov je tudi skrajšanje trajanja folikularne faze menstrualnega cikla s posledičnim izboljšanjem ovulacijskega stanja. Zaradi presnovnih prilagoditev po posegih MBK nosečnost svetujemo leto in pol po posegu. Bolj zgodnje zanositve so namreč povezane s prenizko porodno težo novorojenčkov bolnic po posegih MBK. Med ugodnimi učinki MBK so pri ženskah v rodni dobi pomembni zmanjšanje tveganja za razvoj nosečnostne sladkorne bolezni in preeklampsije, nižja pojavnost carskih rezov in celokupno zmanjšanje indikacij za zdravljenje novorojenčkov v enotah intenzivne nege in terapije. Posegi MBK ne vplivajo na laktacijo in sestavo materinega mleka ob upoštevanju intenzivno vodene nosečnosti in poporodnega obdobja, kar pomeni prehransko presejanje in nadomeščanje po smernicah za nosečnice po posegih MBK.

MBK PRI BOLNIKIH Z VISOKIM TVEGANJEM

ITM > 60 kg/m². Enotnih meril za izbiro kirurškega posega MBK pri bolnikih z zelo visokim ITM ni, učinkovitost posegov pa je dokazana z raziskavami. Na splošno se tveganje umrljivosti s povečevanjem ITM povečuje zaradi večjega bremena pridruženih bolezni in zahtevnejših medoperativnih okoliščin, s čimer so povezani daljše trajanje kirurškega posega, večja perioperativna obolevnost in daljše trajanje hospitalizacije. Kljub temu so prednosti posegov MBK pri bolnikih z ITM >70 kg/m² podprte s trdnimi dokazi. Bolnike z ekstremnimi vrednostmi ITM moramo zaradi ugodnih učinkov MBK obravnavati prednostno (1,26).

Ciroza jeter. Debelost je pomemben dejavnik tveganja nealkoholne maščobne bolezni jeter (*angl.* non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), nealkoholnega steatohepatitisa (*angl.* non-alcoholic steatohepatitis, NASH), oz. novejšim izrazom, z metabolno disfunkcijo povezane maščobne bolezni jeter (*angl.* metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD) in posledične ciroze. Z debelostjo je povezano trikratno večje tveganje dekompenzacije jeter pri bolnikih z znano cirozo. Poleg trajne izgube čezmerne telesne mase s posegi MBK dosežemo histološko izboljšanje NASH in umik fibroze, kar pomembno zmanjša tveganje jetrnoceličnega karcinoma (HCC) (7,28). S posegi MBK za kar 88 % zmanjšamo tveganje napredovanja NASH v cirozo. Bolniki z morbidno debelostjo in kompenzirano jetrno cirozo imajo po MBK večje tveganje perioperativne umrljivosti po MBK, a ostaja tveganje sprejemljivo nizko (< 1 %) in je bistveno manjše od koristi MBK. Ob sprejemljivem tveganju so temeljniji niz ukrepov skrbna izbira bolnikov, izbrana kirurška tehnika ter vsi ukrepi za preprečevanje zapletov in presnovno zdravljenje.

Srčno popuščanje. Podatki iz literature govorijo v prid MBK pri bolnikih z debelostjo in srčnim popuščanjem pred presaditvijo srca ali namestitvijo LVAD ob sprejemljivi nizki

obolevnosti in umrljivosti. Zaradi izboljšanja z debelostjo povezanih bolezni se izboljša splošno zdravstveno stanje in zmanjša specifično tveganje, ki je povezano s srčnimi zdravljenji. Poseg MBK pri bolnikih s srčnim popuščanjem pomembno izboljša iztisni delež levega prekata (LVEF) in funkcionalno zmogljivost ter poveča možnosti za presaditev srca (25,26,29,30).

PREDOPERATIVNA OCENA BOLNIKA

Zaradi kompleksne narave bolezni je predoperativna ocena bolnika predmet multidisciplinarnе obravnave z usmerjenimi specialnimi znanji s področij interne medicine, metabolično-bariatrične kirurgije, psihiatrije in prehranskega zdravljenja. Pri obravnavi bolnika poudarjamo nujnost prepoznavanja kompleksnosti bolezenske debelosti in vedno opravimo celokupno analizo tveganja in koristi posegov MBK. Prav tako moramo oceniti bolnikovo zmogljivost razumevanja pomena multidisciplinarnе obravnave, intervencije glede življenjskega sloga in ugodnih dolgoročnih učinkov posega na zdravje. Dokazali so, da z multidisciplinarno obravnavo bolnikov zmanjšamo celokupno pojavnost zapletov pred posegom in po njem ter ocenimo tveganje perioperativnih zapletov. Odločitev o tem, ali je bolnik pripravljen za kirurški poseg, sprejme kirurg (1,31,32).

Predoperativna izguba čezmerne telesne mase ni diskriminatorni dejavnik, ki bi odločal o dostopnosti MBK, saj lahko nepotrebno odlašanje s kirurškim zdravljenjem povzroči napredovanje in poslabšanje pridruženih bolezni. V praksi so dokazali ugodne učinke predoperativnega hujšanja, a jih moramo tolmačiti individualno (1,31,32).

Prehransko stanje bolnikov, ki so kandidati za posege MBK, je obvezen del predoperativne ocene kandidatov za kirurško zdravljenje. Predoperativno prehransko oceno opravi klinični dietetik/nutricionist z dodatnimi znanji s področja zdravljenja debelosti in poznavanja postopkov MBK. V prehransko oceno uvrščamo podatke o spremembah telesne mase, oceni in prepoznavanju patoloških vzorcev prehranjevanja ter hkratno odpravljanje teh vzorcev. Nujna je predoperativna korekcija mikrohranil. Dietetik opravi predoperativno prehransko izobraževanje in bolnika pripravi na pričakovane prehranske spremembe po MBK. Vloga dietetika z napredujočimi znanji v zvezi z obravnavo bolnikov s posegi MBK je tudi obvladovanje pooperativnih pojavov, kot so intoleranca za posamezna živila, malabsorpcija in pomanjkanje mikrohranil ter specialna obravnava ob morebitnem ponovnem pridobivanju telesne mase (recidivizem).

Bolezni duševnega zdravja in zloraba aktivnih substanc vplivajo na odločitev o kirurškem posegu. Med kandidati za poseg je njihova prisotnost večja kot v splošni populaciji, predvsem na račun depresije in kompulzivnega prenajedanja. V postopku priprave na kirurški poseg moramo opraviti vse intervencije za omejitev motenj hranjenja, razpoloženskih motenj in aktivne zlorabe substanc, saj vplivajo na kratkotrajne in dolgotrajne rezultate zdravljenja ter na pojavnost celokupnih zapletov. Za oceno motenj in bolezni duševnega zdravja so nujni dodatna znanja in izkušnje s področja MBK ter poznavanje vzorcev vedenja po kirurškem posegu. Pri predoperativni oceni je potrebna usmerjena psihopatološka ocena in ocena zmogljivosti kandidata za adherenco protokola obravnave, tj. zahtev glede specifičnosti kirurškega posega, spremenjenе samopodobe in telesnega videza ter potrebnih sprememb življenjskega sloga po posegu. Med najpomembnejšimi stresnimi dejavniki, ki vplivajo na dolgotrajne rezultate zdravljenja, so finančni dejavniki in dejavniki mikrookolja (socialno okolje in ponudba oz. razpoložljivost hranil), ki jih moramo opredeliti že v času priprave na kirurški poseg.

Predoperativna ocena bolnika je naloga multidisciplinarnega tima (1,2,30,31). Obsega temeljne enote, ki jih razširimo na bolnikove specifične bolezni. Specialist, ki bolnika zdravi, mora biti seznanjen s posegom. Multidisciplinarna ocena vključuje:

- a. predoperativno oceno: kardiolog (ESC, ACC/AHA: UZ srca, CT/MRI srca, obremenitveno testiranje, endokrinološka ocena, ocena pridruženih bolezni), gastroenterolog pri pridruženih boleznih prebavne cevi ali stanjih po intervencijah v prebavni cevi;
- b. prehransko stanje, diete, patološko prehranjevanje;
- c. psihološko oceno;
- d. psihiatrično oceno;
- e. anesteziološko oceno o zmožnosti za anestezijo;
- f. predoperativno oceno dejavnikov tveganja za posege MBK (*angl.* preoperative risk scoring for MBS: obesity surgery mortality risk score (OSMRS), bariatric mortality risk (BMR), Edmonton Obesity Staging System (EOSS), Metabolic Acuity Score (MAC), lestvice za oceno predvidenih zapletov za metaborno-bariatrične posege, dolgotrajno spremljanje bolnikov po kirurškem posegu (LABS));
- g. vlogo medicinske sestre z znanji MBK, vključno s prehranskim svetovanjem in svetovanjem za SBT2;
- h. oceno prebavne cevi: ezofagogastroduodenoskopija (okužba s *H. pylori*, hitalna kila, patologija požiralnika, druge bolezni zgornje prebavne cevi), oceno zobovja in obzobnih tkiv;
- i. protokol hitrega okrevanja po posegih MBK (ERBS).

KIRURŠKE TEHNIKE

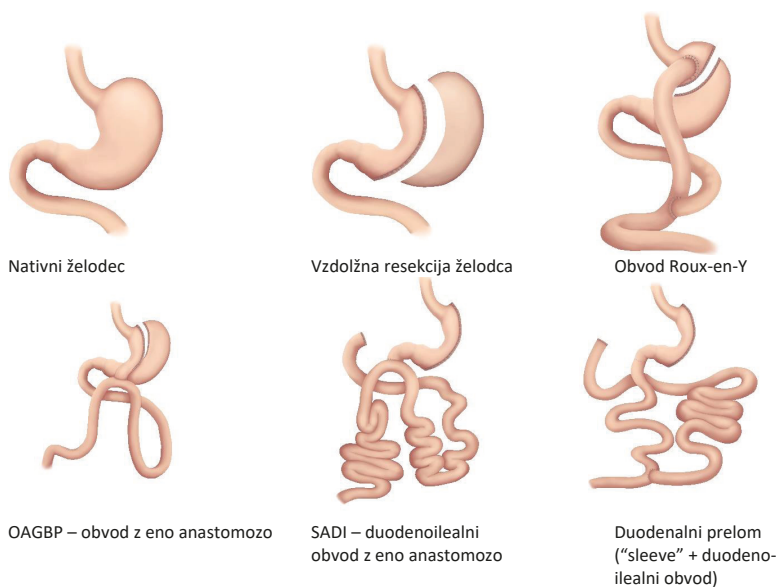
Kirurške posege zaradi bolezenske debelosti delimo na: i) restriktivne posege (vzdolžna resekcija želodca, VRŽ), ii) kombinirane restriktivne in malabsorpcijske posege (RYGBP, OAGBP, želodčni obvod) in iii) primarno malabsorpcijske posege (BPD, Duodenal swich, Sadijeva operacija, interpozicija ileuma, SASI in izpeljave navedenih tehnik). Skupna lastnost navedenih tehnik je, da je restriktijski komponenti, to je zmanjšanju želodca (oblikovan želodčni rezervoar) dodana malabsorpcijska komponenta ali obvodni del kirurškega posega, s katerim bistveno spremenimo fiziologijo prebavne cevi. Malabsorpcijski del pomembno spremeni, tj. zmanjša resorpcijo hranil. Anatomsko pri VRŽ, ki jo opredelimo kot primarno restriktijsko metodo, ohranimo malo krivino želodca, pilorus in večji del antruma, a so učinki VRŽ kompleksni in povezani z izgubo celic, ki so vključene v produkcijo oreksogenega hormona grelina in vplivajo na hitrost prehoda (GE) hranil, s čemer so povezani pomembno večji učinki VRŽ, kot bi jih pripisovali izključno restrikciji.

BPD in DS sta primarno malabsorpcijska posega, pri katerih je resorpcijska komponenta bistveno manjša kot pri VRŽ. Dvanajstnik prekinemo tik za pilorusom in napravimo anastomozo z ileumom, ob tem pa zaobidemo dvanajstnik in jejunum (biliopankreatični krak), ki tako prevaja izključno prebavne sokove do skupnega kraka, ki ga oblikujemo z ileo-ilealno anastomozo in predstavlja del terminalnega ileuma pred vstopom v debelo črevo. Dolžina skupnega kraka mora zagotoviti resorpcijo hranil za vzdrževanje homeostaze. Varna dolžina skupnega kraka je več kot 250 cm. Pri Sadijevi operaciji dvanajstnik prekinemo 3–4 cm pod pilorusom in napravimo duodenoileo anastomozo, pri čemer je skupni krak dolg najmanj 300 cm. Pri operaciji SASI napravimo VRŽ z debelejšo vodilno sondo (52F) in nato oblikujemo povezavo med rokavastim rezervoarjem želodca in ileumom, pri čemer je skupni krak prav tako dolg najmanj 300 cm. Poseg zagotavlja dostopnost do biliarnega drevesa in omogoča

terapevtsko ukrepanje z zdravili, ki se večinoma resorbirajo v predelu jejunuma in proksimalnega ileuma.

Pri posegih, pri katerih kombiniramo restrikcijo in malabsorpcijo, oblikujemo rezervoar velikosti 45–50 ml (RYGBP) in 100 ml (OAGBP), ki ga anastomoziramo z jejunumom; pri obeh posegih znaša izključen del prebavne cevi (biliopankreatični krak) 150–200 cm, dolžina izključenega kraka pa je določena z metabolno komponento bolezenske debelosti. Podaljševanje izključenega dela prebavne cevi neugodno vpliva na presnovni odziv, ki pri morbidno debelih osebah ob visoki pojavnosti čezmerne razrasti bakterij lahko povzroči dekompenzacijo zaradi presnovne endotoksemije.

Razlikovanje med restriktivnimi in malabsorpcijskimi posegi na izključno anatomske ravni ne odraža kompleksnosti endokrinih in metabolnih sprememb v črevesu in tarčnih endokrinih organih, zato ga v klinični praksi redko uporabljamo.



Slika 1. Najpogostejši posegi MBK. (Vir: lastni)

Kirurški posegi zaradi bolezenske debelosti aktivirajo različne organske sisteme, tj. možgane, želodec, tanko in debelo črevo, trebušno slinavko, jetra ter maščobno tkivo in mišično tkivo, kar imenujemo integrirani odgovor na vnos hrane ali na obrok (2,33).

V fizioloških okoliščinah se razgradnja in absorpcija pričneta s *cefalično fazo*, ki jo sprožijo vid, vonj in okus hrane. Zaradi vagalne aktivacije se sprostijo grelin, inzulin, gastrin in pankreatični peptid. Količina grelina je pri debelih osebah v mirni fazi pomembno nižja kot pri osebah z normalno telesno maso, a se po izgubi čezmerne telesne mase pomembno zviša. Učinek vseh kirurških posegov na raven grelina je prehodni in je predvsem odvisen od energijskega ravnovesja, kar posredno tudi zmanjšuje pomen grelina pri uravnavanju lakote in sitosti po kirurških posegih. Dokazali so tudi, da grelin vpliva na periferno presnovo glukoze preko inhibicije sproščanja inzulina in spodbudi inzulinsko odpornost v mišicah. Pankreatični peptid (PP) je antioreksogeni hormon, ki ga sproščajo celice pankreatičnih otočkov preko

parasimpatične vagalne stimulacije kot odgovor na prisotnost hranil v svetlini prebavne cevi. Izmerjene vrednosti PP po obvodnih operacijah in VRŽ so nižje kot v fizioloških okoliščinah. Izločanje PP pospeši prisotnost gastrina, ki ga izločajo G-celice v antrumu želodca. Manjše izločanje gastrina po kirurškem posegu verjetno pripomore k kooperativni izgubi čezmerne telesne mase.

Obvodne operacije vplivajo na čas žvečenja (poveča se število žvečilnih ciklov in celotni čas žvečenja), preferenco okusov in percepcijo hrane. Število obrokov se po vseh operacijah poveča, zmanjša se volumen obroka in celokupno zmanjša vnos hrane. Po obvodnih operacijah se spremeni preferenca za posamezne vrste hrane, kar je verjetno posledica sprememb v sproščanju peptida YY (PYY) in glukagonu podobnega peptida (GLP-1). Verjeten mehanizem spremenjene percepcije je zmanjšanje živčne stimulacije na visokokalorično hrano. Gustatorni sistem in sluznica tankega črevesa signalizirata možganom, ki modulirajo sproščanje gastrointestinalnih hormonov s pomembno vlogo pri vzdrževanju energijske homeostaze, izbire hranil (preferenca) in občutku sitosti. Navedeni mehanizmi prispevajo k dolgotrajnemu vzdrževanju izgubljene čezmerne telesne mase.

Praznjenje želodca (gastrična ali želodčna faza) je uravnavano z vsebino himusa ter z živčnimi in hormonskimi vplivi in se po bariatričnem posegu pomembno spremeni. Prehod tekočin iz želodca je pospešen v prvih 6 tednih po kirurškem posegu, prehod goste hrane iz želodca pa je upočasnen. Pri bolnikih z večjo izgubo čezmerne telesne mase je več kot dva meseca po posegu dokazano pospešen čas prehoda črevesne vsebine (*angl.* intestinal transit time, ITT) ob hkratnem zvišanju ravni enteroglukagona in pospešeno praznjenje želodca ob zvišani ravni GLP-1. Na hitrost praznjenja želodca pri VRŽ pomembno vpliva volumen preostalega antruma želodca, pri večji odstranitvi antruma pa je pospešen prehod vsebine v dvanajstnik, kar omogoča hiter stik hranil s sluznico distalnega ileuma. S tem sproži sproščanje hormonov iz tankega črevesa in tako omogoča tudi večjo izgubo čezmerne telesne mase po kirurškem posegu. Zaradi inkretinskega učinka se po posegu pomembno izboljša homeostaza glukoze.

Zaradi pospešenega prehoda himusa iz rezervoarja se poveča pojavnost t. i. dumping sindroma, ki se po obvodni operaciji pojavi pri 24 % bolnikov. Zdravljenje je v več kot 90 % enostavno in temelji na prehranskem ukrepanju, predvsem zmanjšanju vnosa enostavnih ogljikovih hidratov, vzdrževanju prehranske sheme ter nadomeščanju vitaminov in mineralov. Pri 8 % bolnikov je potrebno zdravljenje z akarbozo in oktreotidom (sandostatin, sintetični analog somatostatina).

Po bariatričnih in metabolnih kirurških posegih se spremeni izločanje antioreksogenih črevesnih hormonov GLP-1, PYY in oksintomodulina (OXM), kar je značilno za intestinalno ali črevesno fazo prilagoditve. GLP-1 izdelujejo celice distalnega ileuma in kolona ter se značilno pospešeno izloča po VRŽ, obvodnih operacijah in primarno malabsorpcijskih posegih. Pospešuje izločanje inzulina ter zavira izločanje glukagona, motiliteto črevesa in sekrecijo. Odgovor GLP-1 po kirurškem posegu je bistvo t. i. inkretinskega učinka, ki je odgovoren za hitro uravnoteženje ravni krvnega sladkorja po obroku po naštetih kirurških posegih.

Ugodni učinki kirurških posegov zaradi bolezenske debelosti so prav tako posledica sproščanja GLP-2 enteroendokrinih L-celic ileuma kot odgovor na prisotnost vsebine v črevesni svetlini. Spodbuja namreč proliferacijo celic, zavira apoptozo v distalnem ileumu in kolonu ter povečuje resorpcijsko površino, na kateri stimulira aktivnost transportnih mehanizmov in encimov. Inhibira praznjenje želodca in posredno podaljšuje ITT ter tako posredno tudi pospešuje resorpcijo.

PYY, ki ga tvorijo L-celice tankega in debelega črevesa, zavira praznjenje želodca, sproščanje pankreatičnega soka in črevesnih izločkov. Prilagoditveni odgovor na RYGBP, OAGBP, VRŽ in primarne malabsorpcijske posege se kaže s povišano ravniyo PYY po obroku, s čimer lahko razložimo hiter občutek sitosti po kirurškem posegu.

Enteroendokrine L-celice izločajo tudi OXM ali oksintomodulin, ki je anoreksogeni peptid, katerega izločanje se po kirurških posegih pomembno poveča zaradi njegove fiziološke vloge, ki se kaže z zmanjšanim izločanjem želodčnega soka, manjši motilnosti želodca in dvanajstnika ter zaviranju sproščanja grelina. Fiziološki posledici sta zmanjšanje občutka lakote in zmanjšan vnos hrane ter s tem posreden vpliv na uravnavanje energijske presnove.

Holecistokinin ali CKK proizvajajo I-celice ter zavira motilnost in praznjenje želodca. Raven CKK v plazmi se zviša na jejunoilealnem obvodu, VRŽ, OAGBP in RYGBP.

Enteroplastičnost po kirurških posegih zaradi bolezenske debelosti

Namen zdravljenja bolezenske debelosti je manipulacija kompleksnega biološkega sistema prebavil, za katerega je značilna izjemno hitra rast epitelnih celic, ki se obnovijo v 3–5 dneh. Poleg tega je značilnost črevesne sluznice izjemna sposobnost (kapaciteta) odgovora na zunanje in notranje dražljaje oziroma t. i. intestinalna prilagoditev ali enteroplastičnost. Fiziološka prilagoditev črevesa, ki je odgovor na hrano z visoko vsebnostjo maščob, pojasni tudi metabolne zaplete, ki so povezani z bolezensko debelostjo.

Večina makrohranil, ki jih zaužijemo s hrano, se absorbira v dvanajstniku in jejunumu, mikrohranila pa predvsem v distalnem ileumu, kar določa predvsem s sestava epitela in razvejanih mejnih encimov na površini mikrovilijev, ki so absorpcijske, sekretorne, progenitorske in izvirne celice. Proteini tesnih zvez tvorijo dodatno fizično pregrado med svetlino in notranjim miljejem v vilijih. Morfološka prilagoditev epitela vzdolž prebavne cevi je pomembna za stik z mikrobioto, predvsem s komezalnimi bakterijskimi vrstami, ki imajo pomembno vlogo v imunskem uravnavanju v svetlini črevesa, in vpliva na ostale biološke sisteme. Črevesu lasten sistem oživčenja poleg osrednje inervacijske poti igra pomembno vlogo v razvoju prilagoditvenih mehanizmov, ki so posledica kakršnih koli kirurških posegov v prebavni cev.

S kirurškimi posegi zaradi bolezenske debelosti spremenimo prebavno cev. Intestinalna prilagoditev ali enteroplastičnost je temelj razumevanja učinkov kirurškega posega na prebavno cev: 1) sprememba osrednje inervacije ali nevronske aktivnosti, 2) enteroendokrina prilagoditev ali adaptacija, tj. večje število dražljajev in občutljivost na dražljaje, 3) morfološke spremembe s posledično zvišano resorpcijsko kapaciteto zaradi podaljšanja in povečanja števila vilijev in globine kript, 4) prilagoditev v procesih signaliziranja hranil bodisi zaradi pospešenega prenosa ali pospešenega sproščanja razgradnih produktov, ki spodbujajo procese znotrajceličnega obveščanja oziroma signaliziranja.

Morfološka prilagoditev po kirurškem posegu je posledica spremenjenega uravnavanja poti proliferacije in razgradnje s končnim učinkom povečanja celokupne mase črevesne sluznice. S procesi proliferacije se vzpostavi večja absorpcijska površina na račun povečanja števila absorpcijskih celic za mikrohranila in makrohranila. Povečanje števila celic je neodvisno od spodbujanja transportnih mehanizmov. Skupna lastnost prilagoditvenih mehanizmov je prevzemanje funkcije izključenega dela prebavne cevi, skupna posledica vseh kirurških posegov na prebavni cev, vključno s posegi metabolne in bariatricne kirurgije, pa je prestrukturiranje

anatomije prebavne cevi, ki se prilagodi s prilagoditvenimi mehanizmi. Pomembno vlogo pri razvoju prilagoditvenih mehanizmov in morfologiji prebavne cevi ima tudi sprememba vnosa hranil oziroma zdravljenje po prilagojeni prehranski shemi.

Oživčenost tankega črevesa vzdržujeta dva neodvisna sistema, osrednji živčni sistem in entrični živčni sistem. Neodvisno delovanje enteričnega pleteža uravnava motorično funkcijo, pretok krvi, sluznične transportne mehanizme in izločanje ter modulira imunski odgovor in endokrino funkcijo v črevesu. Osrednje živčevje preko aferentne in eferentne vagalne regulacije skrbi za komunikacijo med možgani in črevesom. Kirurški posegi sprožijo remodelacijo oživčenja, ki je odgovorna za prilagoditev odgovora na vagalno stimulacijo, ki se po posegu sproži že ob pomembno manjšem vnosu hranil na obrok. Spremenjeno oživčenje vpliva tudi na izločanje gastrointestinalnih peptidov, kar je verjetno vzrok negativnih sopojava po kirurških posegih, npr. t. i. dumping sindroma.

Enteroendokrini prilagoditev je posledica spremenjenega izločanja gastrointestinalnih peptidov, ki imajo parakrino, endokrino in nevroendokrino funkcijo. Posledica kirurških posegov je spremenjena raven peptidov, ki ima ugodne in neugodne učinke. Pospešeno praznjenje želodca po posegu sproži fiziološko prilagoditev, ki je posledica povečanih metabolnih potreb. Izločanje GLP-1 se v izključenem delu prebavne cevi pri RYGBP zmanjša, pomembno pa se poveča v skupnem kraku, kjer se izjemno povečajo metabolne potrebe zaradi hitrega praznjenja želodca in izključitve zgornjega dela prebavne cevi. Povečanje metabolnih potreb v skupnem kraku se pojavi zaradi večjega izločanja PYY, CKK, GLP-1, serotonina in morfoloških sprememb s celokupnim povečanjem absorpcijske površine sluznice. V prilagoditvene mehanizme oziroma razvoj enteroplastičnosti posegajo tudi rastni dejavniki in citokini, ki ugodno vplivajo na povečanje resorpcijske površine (GLP-2 in dolgo delujoči agonisti GLP-2). Fibroblastni rastni dejavniki (IGF-1) pospešijo rast in proliferacijo enterocitov.

Zaznavanje hranil v svetlini črevesa je temelj integritete črevesne sluznice, saj odsotnost hranil v svetlini pospeši atrofijo sluznice zaradi pospešene apoptoze in zavrtje proliferacije. Atofija sluznice okvari sluznično pregrado in poveča tveganje okužb in z okužbami povezanih zapletov. Vsebinska v svetlini črevesa ima poleg energije tudi veliko molekul, ki so vključene v obveščanje (signaliziranje) preko parakrinih in nevroendokrinih signalnih poti. Individualna makrohranila in mikrohranila ter njihovi razgradni produkti vplivajo na razvoj in vzdrževanje enteroplastičnosti. Z beljakovinami revna prehrana zavre hipertrofijo črevesnih vilijev in celokupne površine črevesne sluznice, obogatena beljakovinska prehrana z večjim vnosom hranil z vsebnostjo arginina in glutamina pa nasprotno varuje črevesno sluznico pred poškodbami z endoksini. Atofija sluznice v biliarnem kraku obvodne operacije je posledica odsotnosti ogljikovih hidratov v svetlini črevesa, saj ti pospešujejo transportne mehanizme in prevzem iz črevesne svetline. Pomembna je tudi vloga ogljikovih hidratov in prebiotikov v procesih fermentacije v debelem črevesu, s katero nastanejo kratkoverižne maščobne kisline, ki vzdržujejo enteroplastičnost debelega črevesa.

Posledica prilagoditvenih mehanizmov po kirurškem posegu je spremenjena vloga tankega črevesa v uravnavanju metabolnih poti glukoze, ki se ponastavijo (reprogramirajo) tako, da preko povečanega dela pri presnovi hranil spodbujajo rast tkiv.

Črevesna mikrobiota in žolčne kisline pomembno prispevajo k razvoju prilagoditvenih mehanizmov po kirurških posegih zaradi bolezenske debelosti. Sprememba črevesne mikrobiote, ki spremeni bakterijsko populacijo v novem notranjem okolju, je posledica fiziološke prilagoditve prebavne cevi. Zaradi prilagoditvenih mehanizmov se spremenita sestava in raven žolčnih kislin v plazmi ter tudi izločanje in prevzem žolčnih kislin iz svetline črevesa.

Absorpcijska faza hranil poteka v tankem črevesu. Pomanjkanje hranil je najpomembnejši dolgotrajni zaplet po bariatričnih in metabolnih kirurških posegih, zlasti po primarno malabsorpcijskih (BPD, Sadi BPD-DS). Tako pri DS kot tudi pri RYGBP in OAGBP dolgoročno nastopi pomanjkanje vitaminov A, D, E, K, tiamina, folne kisline in B12 ter mineralov železa, selena, cinka in bakra. Primanjkljaj je pomembno večji pri primarno malabsorpcijskih posegih, pri katerih je pomanjkanje v maščobi topnih vitaminov delno tudi posledica steatoreje zaradi malabsorpcije maščob. Uživanje energijsko koncentrirane visokokalorične hrane v velikih obrokih povzroči pomanjkanje mikrohranil in paradokso vodi v pojav debelosti. Tako ugotavljamo pomanjkanje železa pri 57 % bolnikov in pomanjkanje vitamina D pri kar 99 % bolnikov. Pomemben je klinični učinek pomanjkanja vitamina D na razvoj sladkorne bolezni tipa 2, podobno tudi pomanjkanja kroma, biotina, tiamina in vitamina C, ki so značilna za bolezensko debelo, pri katerih moramo prav tako nadomeščati vitamine, ki jim jih primanjkuje. Zaradi velikega tveganja so obvezni del predoperativnega in pooperativnega sledenja bolnikov, ki smo jih operirali zaradi bolezenske debelosti, endokrinološki presejalni testi.

Nevroendokrini mehanizmi uravnavajo učinek črevesnih hormonov na prehransko vedenje. Izključitev dvanajstnika in jejunuma neugodno vpliva na normalen fiziološki odgovor, ki se sproži ob stiku z vsebino v črevesni svetlini, zato imajo bolniki manjši občutek lakote in s tem manjšo željo po hrani. Kirurški posegi, ki vključujejo ileum (ilealna zanka), neugodno vplivajo na motiliteto jejunuma, ITT, izločanje želodca in trebušne slinavke in izločanje žolča. Aktivacija ilealne zanke sproži zakasnjeno praznjenje želodca in pospeši ITT ter s tem zmanjša motiliteto jejunuma in občutek za lakoto, kar dodatno okrepijo PYY, GLP-1 in oksintomodulin (OXM).

Ugodni pooperativni gastrointestinalni učinki na SBT2 so kombinacija številnih dejavnikov, predvsem dolgotrajne izgube čezmerne telesne mase. Takojšnja normalizacija ravni krvnega sladkorja po kirurškem posegu vključuje druge mehanizme, ki niso vezani na izgubo telesne mase. Po inkretinski hipotezi je normalizacija vrednosti krvnega sladkorja posledica hitrega transporta vsebine v svetlini tankega črevesa s pospešenim izločanjem GLP-1 in PYY, kar pomembno izboljša presnovo glukoze. Intestinalno/hepatično uravnavanje zaradi pospešenega transporta hranil v distalni ileum pospeši črevesno glukoneogenezo, kar zmanjša glukoneogenezo v jetrih in vnos hrane, zato se izboljša homeostaza glukoze. Zaradi izključitve zgornje prebavne cevi se zmanjša izločanje antiinkretinskih dejavnikov s pospešenim izločanjem inkretinov, ki izboljšajo nadzor nad ravni krvnega sladkorja.

Prehod glukoze v portalni sistem aktivira hipotalamične metabolne centre, kar zmanjša vnos hrane. Boljša homeostaza glukoze je posledica supresije HGP in obnovljene inzulinske občutljivosti (jetrni inzulinski indeks) oziroma boljše presnove glukoze v jetrih. Patološke poti presnove v jetrih sprožijo razvoj nealkoholnega steatohepatitisa, ki se po bariatričnih in metabolnih kirurških posegih pomembno izboljša. Pomembno vlogo pri normalizaciji ravni glukoze v krvi imajo žolčne kisline, ki spremenijo energijski metabolizem in metabolizem glukoze v jetrih. Skrb za ustrezno presnovo žolčnih kislin je zato temeljni pristop pri posegih MBK ter zajema tudi usmerjeno odkrivanje SIBO in terapevtske ukrepe.

Debelo črevo in mikrobiota spremenijo vlogo po odstranitvi tankega črevesa ne glede na vrsto posega. Po odstranitvi tankega črevesa vlogo prebavnega organa prevzame debelo črevo, ki z bakterijsko fermentacijo prebavi slabo absorbirane ogljikove hidrate in nekatere beljakovine ter jih absorbira, s čimer prispeva k energijski presnovi. Tudi sicer izjemno številčna populacija mikrobiote opravlja metabolno funkcijo, vključno s prebavo nerazgradljivih ogljikovih hidratov, sintezo vitaminov in aminokislin ter biotransformcijo žolčnih kislin. Pri

bolezensko debelih se spremeni razmerje med vrstama *Firmicutes* in *Clostridium*, kar sproži metabolni učinek oziroma izboljša presnovo glukoze in omogoča izgubo čezmerne telesne mase po kirurškem posegu. Dodaten učinek na izgubo telesne mase ima preko mehanizma spremenjenega razmerja komponent mikrobiote tudi zdravljenje z probiotiki. Poudariti moramo, da je pojavnost čezmerne razrasti bakterij v tankem črevesu (*angl.* small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) po MBK relativno visoka (43 %) in pomembno vpliva na pojavnost presnovnih in drugih zapletov po MBK, kar zahteva usmerjeno diagnosticiranje in učinkovito zdravljenje (rifaksimins).

REZULTATI ZDRAVLJENJA

V klinični uporabi so standardni protokoli za poročanje o rezultatih zdravljenja s posegi MBK (ASMB, IFSO), ki so bili pripravljeni na osnovi smernic za obravnavo bolnikov in temeljijo na rezultatih dolgotrajnih opazovalnih raziskav. Poročanje je razdeljeno na zgodnje, vmesno in dolgotrajno obdobje po kirurškem posegu (3 leta, 5 let in več kot 5 let po posegu). Rezultati spremljanja bolnikov potrjujejo, da so posegi MBK varni in prinašajo dolgotrajne učinke. V splošnem velja, da je poseg MBK učinkovit, če zagotavlja več kot 60-odstotno izgubo čezmerne telesne mase (% EWL), pri čemer moramo upoštevati specifičnost nekaterih posegov.

V raziskavah dokazujejo, da so posegi MBK pri doseganju zadostne in dolgotrajne izgube čezmerne telesne mase in izboljšanje pridruženih bolezní bistveno bolj učinkoviti kot dieta, telesna vadba in druge prilagoditve življenjskega sloga.

Debelost je povezana z boleznimi, ki prizadenejo vse organske sisteme, tj. srčno-žilnimi boleznimi (hipertenzija, dislipidemija, koronarna arterijska bolezen, srčno popuščanje, možganska kap), boleznimi dihal (obstruktivna spalna apneja, astma), boleznimi prebavnega sistema (gastroezofagealna refluksna bolezen, bolezní žolčnika, pankreatitis), endokrinimi boleznimi (odpornost na inzulin, SBT2), reproduktivnimi boleznimi (sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost), boleznimi jeter (NAFLD, NASH), boleznimi ledvic (nefrolitiaz, kronična ledvična bolezen), kostno-mišičnimi boleznimi (osteoartritis) in duševnim zdravjem (33,34,35).

Bolniki, pri katerih so opravili poseg MBK, imajo štiri leta po posegu znatno manjše tveganje srčnega popuščanja, miokardnega infarkta in možganske kapi v primerjavi s kontrolno skupino. Manjše srčno-žilno tveganje je tudi "posledica" remisije SBT2.

Trajna izguba vsaj 15 % EWL pri večini bolnikov pomembno izboljša presnovne bolezni, učinki izgube telesne mase pa so pri bolnikih po MBK bolj dolgotrajni. Rezultati randomizirane kontrolirane raziskave STAMPEDE kažejo, da je kirurško zdravljenje (RYGB ali sleeve gastrektomija) pri dolgoročnem vzdrževanju remisije SBT2 bolj učinkovito kot zdravljenje z zdravili in da so mikrovaskularni zapleti, ki bi se pojavili ob nezdravljeni SBT2 pomembno manjši tudi do 20 let po MBK. V retrospektivnih in randomiziranih raziskavah so dokazali, da se tveganje diabetične nefropatije in kazalniki diabetične nefropatije po MBK pomembno zmanjšajo.

Debelost je povezana s **povečanim tveganjem številnih rakavih bolezní**, vključno z adenokarcinomom požiralnika, rakom dojke, kolorektalnim rakom, rakom endometrija, rakom žolčnika ter rakom želodca in rakom ledvic (2,34,35,36). To velja tudi za raka jajčnikov, trebušne slinavke, jetrnocelični karcinom, rak ščitnice, multipli mielom in meningeom. S posegi MBK pomembno zmanjšamo tveganje tistih vrst raka, ki so povezane z debelostjo, in tveganje umrljivosti zaradi rakavih bolezní. V raziskavah ugotavljajo tudi, da se s posegi MBK v razredu II/III debelosti celokupna pojavnost rakavih bolezní zmanjša za kar 11–50 %.

Ugodni učinki MBK so dokazani tudi za posamezne vrste rakov, kot so gastrointestinalni raki, hepatobiliarni raki, raki sečil in ginekološki raki. Dokazali so tudi, da s posegi MBK značilno zmanjšamo umrljivost zaradi rakavih bolezni v primerjavi z debelimi neoperiranimi bolniki. Zmanjšanje tveganja za rakavo bolezen se po bariatričnem kirurškem posegu postopno povečuje, pri čemer vpliva posameznih dejavnikov, kot so specifični vplivi posameznih posegov MBK, vrsta rakave bolezni, pridružene bolezni in življenjski slog, še niso dokončno opredelili in ovrednotili.

V nedavno objavljeni retrospektivni kohortni raziskavi na več kot 30.000 bolnikih z medianim spremljanjem 6 let po MBK so ugotovili, da so imeli odrasli z debelostjo o posegu MBK za 32 % manjše tveganje raka in za 48 % manjše tveganje z rakom povezane smrt kot bolniki, ki posega niso imeli (kontrolna skupina).

V velikih prospektivnih in retrospektivnih raziskavah so dokazali **znatno manjšo umrljivost in daljšo pričakovano življenjsko dobo** pri bolnikih po MBK v primerjavi s kontrolno skupino neoperiranih bolnikov. V švedski raziskavi so dokazali, da je 10 let po posegu prilagojena splošna umrljivost nižja za 30,7 %. Podobni so rezultati obsežne retrospektivne raziskave, v kateri so primerjali 9949 posameznikov, ki so bili operirani po metodi RYGB, in neoperirane posameznike (kontrolna skupina). Po povprečnem 7-letnem pooperativnem spremljanju se je prilagojena skupna umrljivost v skupini MBK zmanjšala za 40 %. V retrospektivni kohortni raziskavi na vzorcu 2500 večinoma moških bolnikov je bila celokupna umrljivost 5–10 let po MBK bistveno nižja kot v kontrolni skupini.

Metaanaliza, ki je vključevala več kot 170.000 oseb, je pokazala, da se povprečna pričakovana življenjska doba po MBK podaljša za 6,1 leta v primerjavi z nekirurškim zdravljenjem debelosti in da se pričakovana življenjska doba pri bolnikih s SBT2 podaljšala znatno bolj kot pri ostalih operiranih bolnikih. V raziskavi Medicare na vzorcu 94.000 posameznikov so s primerjavo bolnikov, zdravljenih z MBK, in kontrolno skupino dokazali znatno manjše tveganje zgodnje smrti.

Revizijski kirurški posegi MBK. Revizijski posegi MBK lahko pomembno izboljšajo učinke prvotnega posega (npr. distalizacija po RYGB) (2,36,37,38). Namenjeni so zdravljenju morebitnih zapletov prvotnega posega ali ponovni vzpostavitvi normalne anatomije, če je mogoče ter ko to zahtevajo in omogočajo anatomske in druge okoliščine. Ob razumevanju dejstva, da je debelost kronična presnovna bolezen, so nujni ukrepi za dolgoročno obvladovanje čezmerne telesne mase in pridruženih bolezni. Pogosto je nujno multimodalno zdravljenje, ki vključuje tudi dodaten ali "revizijski" poseg, s katerim dosežemo optimalne rezultate zdravljenja. V določenih kliničnih okoliščinah se lahko odločimo za stopenjsko kirurško ukrepanje, pri čemer je prvi poseg namenjen zmanjšanju celokupnega tveganja zapletov, drugi pa dokončni ureditvi presnovne bolezni. Za kompleksne revizijske posege sta značilni podaljšana hospitalizacija in višja pojavnost zapletov, ki glede na koristi posega ostajata v sprejemljivem območju. V raziskavah so dokazali, da revizijski posegi MBK učinkovito zmanjšajo čezmerno telesno maso in tudi soobolevnosti pri izbranih bolnikih.

SLEDENJE BOLNIKOV

Nadomeščanje oziroma zdravljenje malabsorpcijskih okoliščin po bariatričnih posegih je nujen del sledenja ne glede na vrsto kirurškega posega. Bariatrična kirurgija je sicer učinkovit način zdravljenja bolezenske debelosti in pridruženih bolezni, a je tveganje zapletov, tako kirurških kot metabolnih, ob opuščanju temeljnih priporočil za zdravljenje in sledenje

bolnikov relativno veliko. Metabolni zapleti so posledica malabsorpcije in hormonskega neravnovesja, v določeni meri tudi nekorigitiranega zdravljenja z zdravili za zdravljenje pridruženih bolezni. Temeljni pristop, s katerim pomembno zmanjšamo oziroma preprečimo pojav malabsorpcijskih zapletov, vključuje predoperativno presejanje in redno pooperativno sledenje, ki ju glede na smernice opravi endokrinolog ali internist z dodatnimi znanji s področja bariatričnega zdravljenja. V stabilnem stanju je lahko shema pooperativnega sledenja v rokah osebnega zdravnika. Zdravljenje zapletov, tako kirurških kot metabolnih, sodi na raven specializiranih ustanov. Bolnika moramo z načinom priprave na poseg in pooperativnim sledenjem seznaniti v uvodnih pogovorih v sklopu priprave na kirurški poseg. Razumevanje prehranskega zdravljenja, nadomeščanja hranil in tveganja zapletov je predpogoj za pristop h kirurškemu posegu. Prehransko zdravljenje, vključno z nadomeščanjem vitaminov in mineralov, uvedemo čim prej po kirurškem posegu, saj le tako preprečimo z njim povezane metabolične zaplete (2,39,40,41,42).

Tabela 1. Priporočila za nadomeščanje po metabolično bariatričnih posegih.

Nadomeščanje	Dnevni odmerek
Tiamin	20-30 mg/dan (prilagodljivi trak, SAGB)
	50-100 mg/dan (RYGB, OAGBP)
	100 mg/dan (primarna malabsorpcija)
B12	preventivni odmerek 350 mg/dan (prilagodljivi trak)
	terapevtski odmerek 500 mg/dan
	1000 mg i.v./teden (RYBP, OAGBP ali 3000 mg i.m. mesečno
	500 mg/tedensko sublingvalno ali nazalno v spreju
Kalcijev citrat	1500 mg/dan (prilagodljivi trak)
	1500 -2000 mg/dan (RYGB, IAGBP)
	1800 – 2500 mg/dan (primarna malabsorpcija)
Elementarno železo	40 – 65 mg/dan (profilaksa)
	300 mg/dan (teraoija) (RYGB, OAGBP, primarna malabsorpcija)
Vitamini A, D, E, K	10.000 – 100.000 IE/dan vit.A (RYGB, OAGBP, BPD)
	≥2000 IE/dan vit.D (RYGB, OAGBP, BPD)
	100 – 400 IE/dan holekarciferola

Tabela 2. Priporočila za metabolično sledenje po metabolično bariatričnih posegih.

	VRŽ	RYGB, OAGBP	SADI, BPD, DS
B12(letno; MMA in Hcy, nato 3-6 mesecev)	°	°	°
Serumska raven folne kisline (opcijsko v eritrocitih), testi zalog železa, vit.D, iPTH	°	°	°
Vit.A (začetna vrednost, nato po 6 -12 mesecih)	°	°	°
Ocena zalog Cu, Zn, Se v primerov kliničnih znakov pomanjkanja	°	°	°
Ocena ravni tiamina ob znakih pomanjkanja	°	°	°
Kompletna ocena za načrtovani kirurški poseg rekonstrukcije	°	°	°

Tabela 3. Priporočila za sledenje bolnikov po posegu MBK in potrebne intervencije. Za načrtovanje nosečnosti in nosečnice po posegu MBK veljajo prilagojene smernice za obravnavo.

	VRŽ	RYGBP, OAGBP	Primarna malabsorpcija
Pogostost kontrol po operaciji	1, 3, 6, 12, 24	1, 3, 6, 12, 18, 24, nato 1x letno	1, 3, 6, 12, 18, 24, nato 1x letno
Spremljanje %EWL, obravnava zapletov	°	°	°
Kontrola laboratorijskih izvidov: elektroliti, dušični re-tenti, hepatogram, proteinogram, zaloge železa	°	°	°
HbA1c pri SBT2Prilagoditev farmakološke terapije	°	°	°
Profilaksa protina	°	°	°
Prilagoditev terapije za AH			
Ocena lipidograma na 6 -12 mesecev glede na terapijo in dejavnike tveganja	°	°	°
Ocena telesne aktivnosti in svetovanje za telesno vadbo	°	°	°
Ocena rednega nadomeščanja vitaminov in mineralov, izbira preparata	°	°	°
Merjenje MKG (DXA) na 2 leti	°	°	°

ZAKLJUČKI IN SPOROČILO PRISPEVKA

1. Rezultati kliničnih raziskav potrjujejo pomembnost zdravljenja s posegi MBK in bistveno prispevajo k razumevanju debelosti kot kronične napredujoče bolezni.
2. Dolgoročni podatki dosledno dokazujejo varnost, učinkovitost in trajnost MBK pri zdravljenju klinično hude debelosti in pridruženih bolezni ter manjšo umrljivost v primerjavi z nekirurškimi metodami zdravljenja.
3. Posegi MBK so priporočljivi za posameznike z ITM ≥ 35 kg/m² ne glede na prisotnost, odsotnost ali resnost pridruženih bolezni.
4. MBK priporočamo pri bolnikih s SBT2 (sladkorna bolezen tip 2) in ITM ≥ 30 kg/m².
5. Posameznikom z ITM 30–34,9 kg/m², pri katerih z nekirurškimi metodami ne dosežemo znatne ali trajne izgube telesne mase ali izboljšanja pridruženih bolezni, ponudimo zdravljenje z MBK.
6. Definicije debelosti z uporabo pragov ITM ne veljajo enako za vse populacije. Klinično debelost v azijski populaciji opredelimo pri ITM > 25 kg/m², ocena dejavnikov tveganja za zaplete debelosti in presnovne bolezni pa je pri njih povezana z antropometričnimi značilnostmi.
7. Za poseg MBK (metabolično bariatrične kirurgije) ni zgornje starostne meje. Pri starejših posameznikih, ki bi jim poseg MBK lahko koristil, moramo o posegu razmisliti po natančni oceni pridruženih bolezni in krhkosti.
8. Pri skrbno izbranih posameznikih z večjim tveganjem splošne anestezije lahko dosežemo ugodne učinke MBK.
9. Pri otrocih/mladostnikih z ITM > 120 % 95. percentila in pridruženo boleznijo ali pri otrocih/mladostnikih z ITM > 140 % 95. percentila razmislimo o možnosti MBK po oceni multidisciplinarnega tima v specializiranem centru.
10. MBK je učinkovita metoda zmanjševanja dejavnikov tveganja zapletov pri bolnikih, ki potrebujejo druge kirurške posege, kot so artroplastika sklepov, korekcija ventralne kile in presaditev organa.
11. Obravnava v multidisciplinarnem timu pomembno prispeva k obvladovanju spremenljivih dejavnikov tveganja s ciljem zmanjšanja tveganja perioperativnih zapletov in

- izboljšanja dolgoročnih rezultatov zdravljenja in obravnave. Končno odločitev o pripravljenosti na kirurški poseg sprejme kirurg.
- Huda debelost je kronična bolezen, ki zahteva dolgotrajno zdravljenje po primarnem posegu MBK. Pri izbranih bolnikih so za ozdravitev pridruženih bolezni, zapletov primarnega kirurškega posega ali drugih izbranih indikacij potrebne revizijski kirurški posegi in/ali druge oblike specifičnega zdravljenja z zdravili.
 - Dolgotrajni ugodni učinki zdravljenja s posegi MBK so kombinacija kirurške tehnike, prehranskega zdravljenja, telesne vadbe, intervencije v življenjski slog in doslednega upoštevanja priporočil za obravnavo bolnikov pred kirurškim posegom in po njem.

IFSO European Chapter
EMERGENCY CARE FOR THE BARIATRIC PATIENT
Emergency Room Poster of IFSO-EC, Adapted from the Dutch Society for Metabolic and Bariatric Surgery

The acute bariatric patient

The patient

- Presents itself with fewer complaints, seems to have little pain, but is still very ill
- Has fewer physiological reserves, leading to faster and deeper shock
- Vomiting is in principle not a side effect of a bariatric procedure

Alarm symptoms

- Tachycardia >120/min
- ≥ 38.5°C, hypoxia, hypotension
- Vomiting blood or melaena
- Vomiting and/or stomach ache

Most common bariatric procedures and its side effects

- Gastric Bypass (RYGB)**
 - Dumping
 - Poor diet/impaired absorption
 - Abdominal discomfort
- Sleeve Gastrectomy (Sleeve)**
 - Gastroesophageal reflux
 - Poor diet
 - Dyspepsia
- One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB)**
 - Biliary reflux
 - Poor diet/impaired absorption
 - Diarrhea
- Endoscopic Procedures**
 - Nausea and vomiting
 - Food retention
 - Reflux
- Banded Procedures (AGB; VBG; Banded Sleeve or Banded Bypass)**
 - Gastroesophageal reflux
 - Nausea and vomiting
 - Food intolerance
- Single Anastomosis Duodenal-Ileal Bypass + Sleeve (SADI-S)**
 - Gastroesophageal reflux
 - Poor diet/impaired absorption (proteins!)
 - Diarrhea/steatorrhea
- Biliopancreatic Diversion/ Duodenal Switch (BPD/DS)**
 - Gastroesophageal reflux
 - Dumping
 - Steatorrhea/diarrhea

Images created and kindly granted by Dr. Arnold van de Laar (Spaarne Hospital, Hoofddorp, Netherlands)

Early postoperative complications (30 days) – always consult with (bariatric) surgeon

Bleeding Symptoms - Bruising on the abdominal wall - Vomiting blood/melaena - Collapse - Tachycardia - Low blood pressure Management - Resuscitate, transfusion (RBC) and correct coagulation Pay attention! Intra-abdominal bleeding is possibly an indication for leakage - Unstable despite volume resuscitation: consider gastroscopy/laparoscopy - CT abdomen for stable patients only Pay attention! After Gastric Bypass, the remnant stomach is not accessible for gastroscopy	Leakage/Perforation Symptoms "Change" in postoperative course - Tachycardia - Fever - Pain Management - Resuscitate - Laparoscopy - Consider CT abdomen - Consider percutaneous drainage - Broad spectrum IV antibiotics	Pulmonary Embolism Symptoms - Chestpain - Tachypnea Management - CT-angio chest/lung - Anticoagulation	Obstruction Management - Obstruction can lead to leakage and/or strangulation - No nasogastric tube. No conservative policy without a definitive diagnosis! - Gastric Band → Puncture Access Port and empty Gastric Band - Sleeve → nil per os + swallow study/CT with oral contrast - Gastric Bypass → CT abdomen (oral and intravenous contrast) excluding stenosis of anastomoses or internal herniation - Negative CT with strong clinical suspicion: laparoscopy Pay attention! Enlarged remnant stomach + elevated liver/pancreas values = obstruction at jejunum-jejunostomy!
--	---	--	--

Late postoperative complications

Abdominal Pain Diagnosis & Management Upper abdomen: - Exclude gallstones: ultrasound - Exclude ulcer: gastroscopy - Exclude perforation: CT abdomen Mid/lower abdomen: - CT abdomen to exclude stenosis of anastomosis, or internal herniation - IBS can develop or worsen after weight loss - Overeating can cause abdominal pain	Obstruction Management - No nasogastric tube. No conservative policy without definitive diagnosis! - Gastric Bypass → bowel strangulation (internal herniation), CT abdomen: swirl sign/laparoscopy >nil - Gastric Band → empty Gastric Band + swallow study - Sleeve → nil per os + swallow study - Negative CT with strong clinical suspicion: laparoscopy	Hypoglycaemia - Dumping (after too many calories/carbohydrates): dizzy, "hot flush", sleepy, abdominal discomfort, tachycardia - Tachycardia Management - Correct hypoglycaemia - Dumping: dietary adjustments (consultation with bariatric dietitian), medication (consultation with bariatric endocrinologist)
Malnutrition and Deficiencies - Deficiencies can occur after each bariatric procedure: vitamin B1 (vomiting!), B12, D, Hb, Ca, Fe, Protein - Gastric Bypass/Diversion: also vitamins A, E and K; severe protein malnutrition. Beware of "Refeeding Syndrome"	Ulcer Management - Stop smoking - Double dose PPI (+ Sucralfate) - Severe heartburn that does not respond to PPI can mean biliary reflux: exclude internal herniation! - Caveat: H. Pylori	Perforation - Anastomosis - Remnant stomach Management - Broad spectrum IV antibiotics - Gold standard: laparoscopy
		Gallstones - Weight loss can cause gallstones and/or kidney stones Management Pay attention! After Gastric Bypass, SADI-S and BPD/DS, the duodenum is not accessible for ERCP, consider MRCP - CBD stones: consider PTCD (possibly with duct clearance and papillotomy) or hybrid ERCP

Postoperative bariatric complications are preferably treated in the index bariatric centre or after consultation with that centre

IFSO European Chapter (C) 2022.
Johnsen-Johnsen INSTITUTE

Slika 2. Priporočila za obravnavo bolnika po MBK v urgentni službi zaradi specifičnosti kirurških in presnovnih zapletov. (Vir: IFSO-EC z dejavno vlogo avtorice prispevka.)

LITERATURA

1. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022;S1550-7289(22)00641-4. Dosegljivo 01.11.2022 na URL: [https://www.soard.org/article/S1550-7289\(22\)00641-4/fulltext](https://www.soard.org/article/S1550-7289(22)00641-4/fulltext).
2. Agrawal S, ed. *Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery, A Practical Guide*. Cham: Springer International; 2015.
3. Gossmann M, Butsch WS, Jastreboff AM. Treating the Chronic Disease of Obesity. *Med Clin North Am* 2021;105:983–1016.
4. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5934.
5. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med* 2017;377:1143–55.
6. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS Jr, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg* 2016;151:1046–55.

7. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:902–11.
8. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery with Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* 2021;326:2031–42.
9. Goldberg I, Yang J, Nie L, Bates AT, Docimo S, Jr, Pryor AD, et al. Safety of bariatric surgery in patients older than 65 years. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:1380–7.
10. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA* 2020;324:879–87.
11. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) [Internet]. Newberry, FL: The Society. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011–2020. Dosegljivo 01.11.2022 na URL: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>.
12. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1144–62.
13. Aminian A, Chang J, Brethauer SA, Kim JJ; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30–35 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1071–87.
14. Varban OA, Bonham AJ, Finks JF, Telem DA, Obeid NR, Ghaferi AA. Is it worth it? Determining the health benefits of sleeve gastrectomy in patients with a body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2020;16:248–253.
15. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:545–52. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:e12.
16. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1144–62.
17. Gill RS, Karmali S, Sharma AM. The potential role of the Edmonton obesity staging system in determining indications for bariatric surgery. *Obes Surg* 2011;21:1947–9.
18. Randy J. Seeley, Adam P. Chambers, Darleen A. Sandoval. The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab* 2015;21: 369–78.
19. Al-Kurd A, Grinbaum R, Mordechay-Heyn T, Asli S, Abubeih A, Mizrahi I, et al. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Septuagenarians. *Obes Surg* 2018;28:3895–901.
20. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, et al. Identifying older adults at risk of harm following elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2018;16:2.
21. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, Flodmark CE, Dahlgren J, Bruze G, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:174–83. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:e3.
22. Alqahtani AR, Elahmedi M, Abdurabu HY, Alqahtani S. Ten-Year Outcomes of Children and Adolescents Who Underwent Sleeve Gastrectomy: Weight Loss, Comorbidity Resolution, Adverse Events, and Growth Velocity. *J Am Coll Surg* 2021;233:657–64.
23. Dowsey MM, Brown WA, Cochrane A, Burton PR, Liew D, Choong PF. Effect of Bariatric Surgery on Risk of Complications After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e226722.

24. Veilleux E, Lutfi R. Obesity and Ventral Hernia Repair: Is There Success in Staging? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30:896–9.
25. Yemini R, Nesher E, Carmeli I, Winkler J, Rahamimov R, Mor E, Keidar A. Bariatric Surgery Is Efficacious and Improves Access to Transplantation for Morbidly Obese Renal Transplant Candidates. *Obes Surg* 2019;29:2373–80.
26. Lee Y, Anvari S, Sam Soon M, Tian C, Wong JA, Hong D, et al. Bariatric Surgery as a Bridge to Heart Transplantation in Morbidly Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2022;30:1–7.
27. Wilkinson KH, Helm M, Lak K, Higgins RM, Gould JC, Kindel TL. The Risk of Post-operative Complications in Super-Super Obesity Compared to Super Obesity in Accredited Bariatric Surgery Centers. *Obes Surg* 2019;29:2964–71.
28. Patton H, Heimbach J, McCullough A. AGA Clinical Practice Update on Bariatric Surgery in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:436–45.
29. Mumtaz K, Lipshultz H, Jalil S, Porter K, Li N, Kelly SG, et al. Bariatric Surgery in Patients with Cirrhosis: Careful Patient and Surgery-Type Selection Is Key to Improving Outcomes. *Obes Surg* 2020;30:3444–52.
30. McDelderry B, Alvarez P, Hanna M, Chaudhury P, Bhat P, Starling RC, et al. Outcomes of bariatric surgery in patients with left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:914–8.
31. Hirji SA, Sabatino ME, Minhas AMK, Okoh AK, Fudim M, Vaduganathan M, Khan MS. Contemporary Nationwide Heart Transplantation and Left Ventricular Assist Device Outcomes in Patients with Histories of Bariatric Surgery. *J Card Fail* 2022;28:330–3.
32. Bullen NL, Parmar J, Gilbert J, Clarke M, Cota A, Finlay IG. How Effective Is the Multidisciplinary Team Approach in Bariatric Surgery? *Obes Surg* 2019;29:3232–8.
33. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA* 2020;324:879–87.
34. Docherty NG, le Roux CW. Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:709–20.
35. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg* 2019;269:95–101.
36. Mentias A, Aminian A, Youssef D, Pandey A, Menon V, Cho L, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes After Bariatric Surgery in the Medicare Population. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1429–37.
37. Lazzati A, Bechet S, Jouma S, Paolino L, Jung C. Revision surgery after sleeve gastrectomy: a nationwide study with 10 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2020;16:1497–504.
38. Aleassa EM, Hassan M, Hayes K, Brethauer SA, Schauer PR, Aminian A. Effect of revisional bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc* 2019;33:2642–8.
39. Björklund G, Semenova Y, Pivina L, Costea DO. Follow-up after bariatric surgery: A review. *Nutrition* 2020;78:110831.
40. O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, Crosthwaite G, Brown W. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg* 2019;29:3–14.
41. Gasmí A, Björklund G, Mujawdiya PK, Semenova Y, Peana M, Dosa A, et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr* 2022;61:55–67.
42. Genser L, Barrat C. Résultats à long terme après chirurgie bariatrique et métabolique [Long term outcomes after bariatric and metabolic surgery]. *Presse Med* 2018;47:471–9.

PREDSTAVITEV PRVIH SLOVENSKIH PRIPOROČIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

PRESENTATION OF THE FIRST SLOVENIAN RECOMMENDATIONS FOR THE
PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

ANDREJ JANEŽ

IZVLEČEK

Zdravila za zdravljenje debelosti zapolnjujejo vrzel med nefarmakološkimi ukrepi in bariatrično kirurgijo. Primerna so za bolnike z ITM nad 30 kg/m² ali nad 27 kg/m² ob prisotnosti spremljajočih bolezni, pri čemer moramo upoštevati tudi obseg pasu. Uporabljamo jih le kot dodatek k prilagojenemu življenjskemu slogu in ne samostojno. Dokazano omogočajo večjo in dolgotrajnejšo izgubo telesne mase kot zgolj prilagoditev življenjskega sloga. V Evropski uniji so za zdravljenje debelosti odobrena štiri zdravila: orlistat, kombinacija naltrekson/bupropion, liraglutid in semaglutid. Splošnega hierarhičnega algoritma, ki bi načine zdravljenja debelosti razvrstil po prednosti in ki bi veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti. Potreben je individualiziran pristop. Pri izbiri optimalnega zdravila proti debelosti za posameznega bolnika mora zdravnik upoštevati razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostih ukrepov, ki veljajo za posamezno zdravilo, pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno maso, in druge podatke o zdravstvenem stanju bolnika. Na zdravljenje debelosti z zdravili se vsi bolniki ne odzovejo. Po trimesečnem zdravljenju naj bi dosegli petodstotno izgubo telesne mase pri bolnikih brez sladkorne bolezni in vsaj triodstotno izgubo telesne mase pri sladkornih bolnikih. Če takega izida ni, zdravilo proti debelosti ukinemo. Sodobna in strukturirana obravnava debelosti bi lahko v prihodnosti spremenila obravnavo in izid številnih kroničnih bolezni.

Ključne besede: debelost, orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutid, semaglutid.

Abstract

Antiobesity medications fill the gap between non-pharmacological measures and bariatric surgery. They are suitable for patients with a BMI above 30 kg/m² or above 27 kg/m² in the presence of comorbidities, taking into account waist circumference. They should only be used as an adjunct to an adapted lifestyle and not on their own. They have been shown to facilitate greater and longer lasting weight loss than lifestyle modification alone. In the European Union, four drugs are approved for the treatment of obesity: orlistat, naltrexone/bupropion combination, liraglutide and semaglutide. A general hierarchical algorithm prioritising obesity treatments

and applying to all patients cannot currently be scientifically substantiated. An individualised approach is needed. When selecting the optimal anti-obesity drug for a particular patient, the physician should take into account the differences in efficacy, side effects, warnings and precautions that apply to each drug, as well as the presence of complications related to overweight and other information about the patient's health status. Not all patients respond to drug treatment for obesity. After three months of treatment, a weight loss of 5 % in non-diabetic patients and at least 3 % in diabetic patients should be achieved. If this outcome is not achieved, the anti-obesity drug should be discontinued. Modern and structured management of obesity could change the management and outcomes of many chronic diseases in the future.

Keywords: obesity, orlistat, naltrexone/bupropion, liraglutide, semaglutide.

UVOD

Glavni cilji zdravljenja debelosti so preprečevanje oziroma zdravljenje zapletov in spremljajočih bolezni, boj proti stigmatiziranosti ter doseganje dobrega počutja in pozitivne telesne podobe in samopodobe. Načrtovana izguba telesne mase naj temelji na prisotnosti spremljajočih bolezni oziroma želenem zmanjšanju tveganja srčnih in presnovnih zapletov. Ugoden izid lahko dosežemo z zmanjšanjem telesne mase za 5–15 %. Stopenjski pristop k zdravljenju debelosti vključuje spremembe življenjskega sloga (prilagoditev telesne dejavnosti, prehrane in vedenja), zdravljenje z zdravili in kirurško zdravljenje. Izbira zdravljenja naj temelji na ITM, obsegu pasu in hkrati prisotnih boleznih (1,2).

PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

Uporaba zdravil za zdravljenje debelosti in spremljajočih bolezni lahko dopolnjuje ugodne učinke prilagojenega življenjskega sloga, nikakor pa ne sme biti nadomestilo za priporočen način življenja. Zdravila proti debelosti so primerna za bolnike z ITM > 30 kg/m² ali > 27 kg/m² ob prisotnosti spremljajočih bolezni, pri čemer moramo upoštevati tudi obseg pasu. Na zdravljenje debelosti z zdravili se ne odzovejo vsi bolniki. Po trimesečnem zdravljenju naj bi dosegli 5-odstotno izgubo telesne mase pri bolnikih brez sladkorne bolezni in vsaj 3-odstotno izgubo telesne mase pri sladkornih bolnikih. Če takega izida ni, zdravilo proti debelosti ukinemo. Zdravil za hujšanje ne smemo uporabljati v nosečnosti in med dojenjem (1,2).

- Zdravila za zdravljenje čezmerne telesne mase in debelosti moramo uporabljati le kot dodatek k prilagojenemu življenjskemu slogu in ne samostojno (stopnja priporočila A, raven dokazov 1).
- Dodana zdravila proti debelosti omogočajo večjo in dolgotrajnejšo izgubo telesne mase kot zgolj prilagoditev življenjskega sloga (stopnja priporočila A, raven dokazov 1).
- Zdravila za zdravljenje debelosti moramo ponuditi bolnikom z debelostjo za kronično zdravljenje njihove bolezni, če morebitne koristi odtehtajo tveganje (stopnja priporočila A, raven dokazov 1). Ni dokazov, da bi kratkotrajno zdravljenje z zdravili za zmanjšanje telesne mase (3–6 mesecev) dolgoročno koristilo zdravju, in ga na podlagi znanstvenih dokazov na splošno ni mogoče priporočiti (stopnja priporočila B, raven dokazov 1).
- Pri izbiri optimalnega zdravila proti debelosti za posameznega bolnika bi moral zdravnik upoštevati razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostih ukrepov, ki veljajo za posamezno zdravilo pa tudi prisotnost zapletov, povezanih

s preveliko telesno maso, in druge podatke o bolnikovem zdravstvenem stanju. Ti dejavniki so osnova individualiziranega pristopa k zdravljenju debelosti z zdravili. Splošnega hierarhičnega algoritma, po katerem bi razvrstili zdravila po prednosti in bi veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti (stopnja priporočila B, raven dokazov 1).

Tabela 1. Priporočena izbira začetnih ukrepov pri zdravljenju čezmerne telesne mase in debelosti.

ITM (kg/m ²)	Izbira zdravljenja, ki temelji na ITM	Izbira zdravljenja, ki temelji na prisotnosti hkratnih bolezni
25,0–29,9	S	S ± Z*
30,0–34,9	S ± Z	S ± Z ± K**
35,0–39,9	S ± Z	S ± Z ± K
≥ 40	S ± Z ± K	S ± Z ± K

Legenda: S – sprememba življenjskega sloga (prilagoditev prehrane in telesne dejavnosti); Z – razmislek o uvedbi zdravil; K – razmislek o kirurškem zdravljenju; *ob ITM > 27 kg/m²; **za posamezne bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2; za razmislek o uvedbi zdravil se lahko odločimo tudi pri ITM 25,0–29,9 kg/m², če je obseg pasu pri moških ≥ 94 cm in pri ženskah ≥ 80 cm.

OPIS ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

V Evropski uniji so za zdravljenje debelosti odobrena štiri zdravila: orlistat, kombinacija naltrekson/bupropion, liraglutid in semaglutid.

1. Orlistat

Mehanizem delovanja. Orlistat je močan zaviralec lipaz v prebavilih s specifičnim in dolgotrajnim delovanjem. Njegov terapevtski učinek v želodcu in tankem črevesu temelji na nastanku kovalentne vezi z aktivnim serinskim mestom želodčnih in pankreasnih lipaz. Neaktivni encim tako ne hidrolizira trigliceridov v proste maščobne kisline in monogliceride ter s tem prepreči njihovo absorpcijo (3).

Indikacije. Zdravilo je indicirano za zmanjševanje telesne mase pri odraslih s čezmerno telesno maso (ITM ≥ 28 kg/m²) ob hkratni nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob. Zdravilo je indicirano za zdravljenje debelosti ob hkratni zmernonizkokalorični dieti pri bolnikih z ITM 30 kg/m² ali več ter pri bolnikih s preveliko telesno maso (ITM ≥ 28 kg/m²) in hkratnimi dejavniki tveganja. Če se bolnikova telesna masa po 12 tednih ne zmanjša za vsaj 5 % izhodiščne telesne mase, zdravljenje z orlistatom ukinemo (4).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav. V randomizirani dvojno slepi raziskavi XENDOS je bila po enem letu zdravljenja povprečna izguba telesne mase oseb z ITM 30 kg/m² ali več statistično značilno večja ob uporabi orlistata (120 mg trikrat na dan) kot ob uporabi placeba (10,6 kg v primerjavi s 6,2 kg). Vsi bolniki so imeli predpisano tudi spremembo življenjskega sloga. Statistično značilna razlika v izgubi telesne mase je bila ohranjena še po štirih letih zdravljenja (5,8 kg v primerjavi s 3,0 kg). Bolniki so orlistat med raziskavo dobro prenašali. Skupna pojavnost neželenih dogodkov je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna, z izjemo neželenih dogodkov, povezanih s prebavili, ki so se pogosteje pojavljali pri bolnikih, zdravljenih z orlistatom. Zdravljenje z orlistatom izboljša številne parametre, povezane s presnovnimi in srčno-žilnimi boleznimi, kot so odpornost proti inzulinu, raven glukoze na tešče, raven holesterola LDL ter sistolični in diastolični krvni tlak (5).

2. Naltrekson/bupropion

Mehanizem delovanja. Naltrekson/bupropion je zaviralec teka s centralnim delovanjem. Njegovi nevrokemični učinki na zmanjševanje teka niso povsem pojasnjeni. Zdravilo ima dve sestavini – naltrekson, μ -opioidni antagonist, in bupropion, šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina v nevron. Ti sestavini vplivata na dva glavna predela v možganih, in sicer na arkuatno jedro hipotalamusa in na mezolimbicni dopaminergični sistem za nagrajevanje (6).

Indikacije. Zdravilo naltrekson/bupropion je kot dodatek k dieti z zmanjšano vsebnostjo kalorij in povečano telesno dejavnostjo indicirano za uravnavanje telesne mase pri odraslih bolnikih (≥ 18 let) z izhodiščnim ITM ≥ 30 kg/m² oziroma 27–30 kg/m² z enim ali več spremljajočimi dejavniki tveganja (npr. sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija ali nadzorovana hipertenzija). Zdravljenje z zdravilom moramo po 16 tednih prekiniti, če bolnik ni izgubil vsaj 5 % izhodiščne telesne mase (6).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav. V randomizirani, dvojno slepi raziskavi COR-I, ki je trajala 56 tednov in je vključevala osebe z ITM 30–45 kg/m² ali 27–45 kg/m² ob spremljajoči dislipidemiji ali hipertenziji, je skupina, ki je prejela naltrekson s podaljšanim sproščanjem (SR)/bupropion SR v dnevni odmerki 32 mg/360 mg, dosegla 6,1-odstotno zmanjšanje telesne mase, skupina, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v dnevni odmerki 16 mg/360 mg, pa 5-odstotno zmanjšanje telesne mase, kar je bilo statistično značilno več od 1,3-odstotnega zmanjšanja telesne mase v skupini s placebom. Delež bolnikov, ki so izgubili najmanj 5 % telesne mase, je bil 48 % v skupini, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 32 mg/360 mg, in 39 % v skupini, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 16 mg/360 mg, kar je bilo statistično značilno več kot v skupini s placebom (16 %). Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravilo, se je od neželenih dogodkov najpogosteje pojavila navzea (29,8 %). Glavobol, zaprtje, omotica, bruhanje in suha usta so bili prav tako pogostejši pri zdravljenju s kombinacijo naltrekson SR/bupropion SR kot ob uporabi placeba (7).

V randomizirani dvojno slepi raziskavi COR-II, v kateri so sodelovale osebe z ITM 30–45 kg/m² ali 27–45 kg/m² s spremljajočo dislipidemijo in/ali nadzorovano hipertenzijo, so pokazali, da je bila po 56 tednih zdravljenja kombinacija naltrekson SR/bupropion SR v dnevni odmerki 32 mg/360 mg povezana s statistično značilno večjo izgubo telesne mase kot placebo (6,4 % v primerjavi z 1,2 %) in da je bil delež bolnikov, ki so izgubili najmanj 5 % telesne mase, statistično značilno večji v skupini, ki je prejela aktivno zdravljenje, kot v skupini, ki je prejela placebo (50,5 % v primerjavi s 17,1 %) (8).

3. Liraglutid

Mehanizem delovanja. Liraglutid je humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Veže se na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. GLP-1 je fiziološki regulator teka in vnosa hrane, natančnega mehanizma njegovega delovanja pa v celoti še ne poznamo. Liraglutid uporabljamo tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (9).

Indikacije. Zdravilo liraglutid uporabljamo kot dodatno zdravljenje k dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni dejavnosti za obvladovanje telesne mase pri odraslih bolnikih z začetnim ITM ≥ 30 kg/m² ali 27–30 kg/m² ob vsaj eni hkrati prisotni, z debelostjo povezani boleznimi. Zdravljenje moramo po 12 tednih uporabe odmerka 3,0 mg/dan prekiniti, če bolniki niso izgubili vsaj 5 % začetne telesne mase (9).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav. Za oceno učinkovitosti in varnosti liraglutida v odmerku 3,0 mg v primerjavi s placebom ob dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni dejavnosti pri bolnikih s čezmerno telesno maso ali debelostjo so opravili serijo randomiziranih raziskav SCALE. V raziskavo SCALE Obesity and Prediabetes so vključili bolnike brez sladkorne bolezni tipa 2, v raziskavo SCALE Diabetes bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, v raziskavo SCALE Maintenance pa bolnike, ki so v obdobju zmanjšane vnosa kalorij izgubili najmanj 5 % telesne mase (10–12). Povprečna izguba telesne mase je bila v skupini z liraglutidom statistično značilno večja kot v skupini s placebom (8,4 kg v primerjavi z 2,8 kg v raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes, 6,4 kg v primerjavi z 2,2 kg v raziskavi SCALE Diabetes in 6,2 % v primerjavi z 0,2 % v raziskavi SCALE Maintenance). Najmanj 5 % telesne mase je izgubilo statistično značilno več bolnikov v skupini z liraglutidom kot v skupini s placebom (63,2 % v primerjavi s 27,1 % v raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes, 54,3 % v primerjavi z 21,4 % v raziskavi SCALE Diabetes in 50,5 % v primerjavi z 21,8 % v raziskavi SCALE Maintenance) (10–12). Najpogostejša neželena dogodka, ki sta se v raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes pojavila ob zdravljenju z liraglutidom, sta bila blaga ali zmerna navzea in driska.

4. Semaglutid

Semaglutid je humani analog GLP-1, ki omogoča odmerjanje enkrat na teden in ga že nekaj let uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, od leta 2021 pa je odobren tudi za zdravljenje debelosti (FDA 2021, EMA 2022).

Odobritev semaglutida za zdravljenje debelosti temelji na programu kliničnih raziskav STEP (13–17). Objavljeni so bili rezultati štirih raziskav iz tega programa, raziskava STEP 5 o dolgoročnem obvladovanju telesne mase pa še poteka (13). V raziskavo STEP 1 so vključili 1.961 odraslih bolnikov s čezmerno telesno maso ali debelostjo brez dokazane sladkorne bolezni tipa 2 (14), medtem ko je raziskava STEP 2 zajela 1.210 odraslih bolnikov s čezmerno telesno maso ali debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 (15). V raziskavi STEP 3 so preučevali učinke semaglutida, dodanega k intenzivni vedenjski terapiji, pri 611 odraslih bolnikih s čezmerno telesno maso ali debelostjo brez sladkorne bolezni tipa 2 (16). V raziskavah STEP 1–3 se je po 68 tednih zdravljenja telesna masa preiskovancev zmanjšala glede na izhodiščno vrednost v povprečju za 9,7–16,8 kg (9,6–16,0 %) pri uporabi 2,4 mg semaglutida in za 6,9 kg (7,0 %) pri uporabi 1 mg semaglutida v primerjavi z 2,6–6,2 kg (2,4–5,7 %) pri uporabi placeba (14–16). V raziskavi STEP 4 o dolgoročnem obvladovanju telesne mase so 902 preiskovanca s čezmerno telesno maso ali debelostjo brez sladkorne bolezni tipa 2 po 20-tedenskem uvajalnem zdravljenju s semaglutidom še 48 tednov zdravili bodisi z 2,4 mg semaglutida bodisi s placebom. Glede na izhodiščno vrednost se je telesna masa preiskovancev ob zdravljenju z 2,4 mg semaglutida po 20 tednih zmanjšala v povprečju za 11,1 kg (10,6 %), po dodatnih 48 tednih pa še za 7,1 kg (7,9 %), pri bolnikih, ki so po 20 tednih prešli na placebo, pa se je povečala za 6,1 kg (6,9 %) (17). Med neželenimi dogodki so ob zdravljenju s semaglutidom najpogosteje zabeležili navzeo in drisko, ki sta bili blagi do zmerni in prehodni. Zadnji objavljeni farmakovigilancijski podatki baze FDA kažejo na povečano tveganje holecistitisa (18). Glavni razlogi so hujšanje, zaviranje holecistokinina in zmanjšano praznjenje žolčnika, zato so pri uvedbi te terapevtske skupine potrebne natančna anamneza, ustrezná prehrana in dobra klinična presoja. Rezultati kliničnih raziskav kažejo tudi na povečano tveganje pankreatitisa, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Vzročne povezave za večje tveganje raka trebušne slinavke pri zdravljenju z agonisti GLP-1 za zdaj še ni uspelo potrditi. Absolutni kontraindikaciji za uporabo zdravila sta medularni karcinom ščitnice in sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2.

Dokazi vseh kliničnih raziskav kažejo, da je hujšanje s semaglutidom bolj učinkovito skupaj z nadzorovanim svetovanjem pri hujšanju. Po priporočilih NICE 2022 zdravljenje s semaglutidom poteka le v specialistični ambulanti za uravnavanje telesne mase in največ dve leti (19).

ZAKLJUČEK

Zdravila za hujšanje zapolnjujejo vrzel med nefarmakološkimi ukrepi in bariatrično kirurgijo. Splošnega hierarhičnega algoritma, po katerem bi načine zdravljenja debelosti razvrstili po prednosti in ki bi veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti. Potreben je individualiziran pristop. Pri izbiri načina zdravljenja moramo upoštevati razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostih ukrepov pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno maso, in druge podatke o bolnikovem zdravstvenem stanju. Sodobna in strukturirana obravnava debelosti bi lahko v prihodnosti spremenila obravnavo in izid številnih kroničnih bolezni.

LITERATURA

1. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12:40–66.
2. Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res* 2021;169:105649.
3. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817–21.
4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Xenical; 7. 5. 2020.
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Mysimba; 21. 1. 2021.
7. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9741):595–605.
8. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/ bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:935–43.
9. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther* 2015; 30: 867–75.
10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015;373:11–22.
11. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:687–99.
12. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51.
13. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1050–61.
14. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
15. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10278):971–84.
16. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1403–13.
17. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1414–25.
18. Woronow D, Chamerlain C, Niak A, Avigan M, Houstoun M, Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med* 2022; Aug 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3810.
19. National Institute for Health and Care Excellence. NICE recommends new drug for people living with obesity. London; National Institute for Health and Care Excellence; 2022: Dosegljivo 17.10.2022 na URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-new-drug-for-people-living-with-obesity>.



PREHRANA IN ZDRAVJE

2/

INTERMITENTNO POSTENJE IN METABOLNO ZDRAVJE

INTERMITTENT FASTING AND METABOLIC HEALTH

ŠPELA VOLČANŠEK

IZVLEČEK

Raziskave na živalskih modelih in ljudeh dokazujejo, da prilagajanje velikosti, sestave in pogostosti obrokov ter prehranski vzorci, ki vključujejo postenje, vodijo do obrambe pred oksidativnim in presnovnim stresom, izboljšane kognicije, v zmanjšanje srčno-žilnega tveganja ter tudi daljše preživetje. V zadnjih letih se je obudilo zanimanje za koristi občasne postenja za presnovno zdravje, s poudarkom na času hranjenja in pogostosti obrokov. Postenje aktivira presnovni preklap z glukoze na maščobo in ketone kot goriva. Ketoni zmanjšujejo tek in pomagajo vzdrževati učinkovit post. Nedavne študije pri ljudeh so pokazale, da intermitentno postenje (angl. intermittent fasting, IF), zlasti, ko je čas za hranjenje zgodaj ali sredi dneva, povzroči zmanjšano telesno maso in maščobno maso, nižji krvni tlak ter večjo občutljivost za inzulin. Za večino ljudi lahko zmeren pristop k IF, kot je metoda časovno omejenega hranjenja (angl. Time Restricted Feeding, TRF), prinese največ koristi, ne da bi bistveno vplivala na hormone sitosti ali povzročala nenadzorovano prehranjevanje. Če bodo na živalskih modelih dokazani uspehi TRF pri reševanju presnovnih posledic debelosti podprti z dokazi tudi na ljudeh, bi lahko TRF postal pomembno orodje življenjskega sloga za izboljšano presnovno zdravje, javno zdravje in znižane stroške zdravstvene oskrbe.

Ključne besede: omejen energijski vnos; postenje; presnova, ketonska telesa, znižanje telesne mase, občutljivost na inzulin.

ABSTRACT

Clinical and animal studies have indicated that modulating meal size, composition, and frequency, as well as application of fasting patterns, are part of a lifestyle approach leading to increased life span, enhanced intrinsic defenses against oxidative and metabolic stresses, improved cognition, as well as a decrease in cardiovascular risk. In recent years a revival of interest has emerged in the health benefits of intermittent fasting, a new focus on the time and frequency of meals has gained attention. Fasting activates the metabolic switch from glucose to fat and ketones. Ketones reduce appetite and help maintain effective fasting. Recent studies in humans reported that intermittent fasting (IF), especially when feeding time is early or in the middle of the day, results in decreased body weight and fat mass as well as improved blood pressure and insulin sensitivity. For most people, a moderate approach to IF like the Time Restricted Feeding (TRF) method, can convey the most benefits without significantly affecting hunger

hormones or causing uncontrolled eating. If the proven success of TRF in resolving metabolic consequences of obesity in animals will be replicated in humans, TRE would become a significant lifestyle tool for improved metabolic health, public health, and decreased health care costs.

Keywords: energy restriction; fasting; metabolism, ketone bodies, weight loss, insulin sensitivity.

UVOD

Človek se je milijone let prilagal naravnim ciklom pomanjkanja hrane, z začetkom kmetijstva v neolitski dobi pa je postala oskrba s hrano neprekinjena. Današnje živilske tehnologije ljudem v privilegiranih državah omogočajo dostop do katere koli vrste hrane kadar koli v letu. Vendar pa se ljudje pogosto lotevajo posta iz verskih, kozmetičnih ali zdravstvenih razlogov. Ekstremne situacije, kot so lakota v vojnih območjih, kronična podhranjenost v podsaharski Afriki, gladovne stavke ali dolgotrajno zavračanje hrane zaradi anoreksije, so zagotovile informacije o človeški sposobnosti, da se spopade z dolgimi obdobji pomanjkanja hrane. Poleg tega, da je sposobnost posta nujna za človeško preživetje, je postenje v večini verstev znano kot tradicionalno obredno obdobje, ki traja od nekaj ur do več tednov (1,2).

Post je opredeljen kot delna ali popolna opustitev vseh živil ali izogibanje prepovedanim živilom. Post se ponovno uveljavlja kot osrednja nefarmakološka strategija za izboljšanje zdravja in podaljšanje življenjske dobe. V širšem smislu obstajajo tri najpogostejše preučevane strategije postenja – kalorično omejevanje/restrikcija (*angl.* caloric restriction, CR), omejevanje vnosa določene vrste makrohranil (*angl.* dietary restriction, DR) in intermitentno postenje (*angl.* intermittent fasting, IF).

Prekomerni vnos energije in posledična debelost so dosledno povezani z obolenostjo in umrljivostjo (3). Zdravstvene koristi izgube telesne mase in omejevanja vnosa energije so podprte s stoletjem laboratorijskih raziskav na glodavcih, ki so pokazale, da z omejevanjem vnosa energije preprečujemo s starostjo povezane bolezni, vključno z malignomi, srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo in demenco (4). V prispevku podrobneje obravnavamo vzorce postenja kot del novega pristopa k življenjskemu slogu, ki vodi do boljšega presnovega zdravja. Večina raziskav o izgubi telesne mase pri ljudeh je vključevala stalno vsakodnevno omejevanje vnosa energije. Nedavno pa se je zanimanje laične in strokovne javnosti osredotočilo na intermitentno omejevanje energije, opredeljeno kot obdobja omejevanja vnosa energije, ki se prepletajo z običajnim vnosom. Dolgotrajni, zelo nizkokalorični prehranski vzorci lahko povzročijo fiziološke spremembe, zato se telo prilagodi na omejitev kalorij in tako prepreči nadaljnje hujšanje. Občasno postenje poskuša zaobiti to prilagoditev z obdobji normalnega prehranjevanja (4).

Intermitentno energijsko omejevanje je postalo priljubljeno kot sredstvo za uravnavanje telesne mase med ljudmi s čezmerno telesno maso in debelostjo, izvajajo pa ga tudi ljudje z normalno telesno maso, ki upajo, da bodo obdobja izrazite energijske restrikcije optimizirala njihovo zdravje (2).

TEK, LAKOTA IN HRANJENJE

V prehranskih raziskavah je bilo veliko truda vloženega v razumevanje načina uravnavanja vnosa hrane, saj lahko vsak mehanizem, ki uravnava vnos hrane, posredno ali neposredno vpliva na količino zaužite hrane in s tem nadzoruje telesno maso posameznika. Nekateri

avtorji domnevajo, da so vidiki telesne sestave in telesne mase uravnnavani in da so spremembe v prehranjevalnem vedenju funkcionalno povezane s temi procesi. Fiziološki signali, ki vplivajo na motivacijo za prehranjevanje in vnos hrane, niso togo deterministični, temveč delujejo kot vzgibi za prehranjevalno vedenje. Na primer, do prehranjevanja lahko pride, ko so občutki lakote zanemarljivi, prav tako je mogoče preglasiti fiziološko željo po prenajedanju (5). Zavedanje čustev, ki stojijo za prehranjevanjem, in razlikovanje med hedonističnim nagonom po prehranjevanju, tj. zanimanjem za hrano, in dolgočasjem, ter resnično lakoto lahko olajša prehod na post. Najobsežnejše podatke o delnem stradanju je pridobil Keys s kolegi v eksperimentu »Minnesota«, ki je dokumentiral posledice izgube telesne mase pri moških z normalno maso (6). Ko so se ti kasneje hranili ad libitum, so postali neizmerno hiperfagični, kar je pripeljalo do hipoteze, da po postenju prevlada prenajedanje, dokler se pusta telesna masa ne obnovi. Ob tem pa je maščobna masa presegla izhodiščne ravni – pojav, ki ga je Keys poimenoval debelost po stradanju (*angl.* post-starvation obesity) (6).

Hormonsko uravnavanje lakote je kompleksno. Aferentne signale, povezane z vnosom hrane, v možgane prenašajo predvsem trije hormoni sitosti – grelin, leptin in inzulin (5,7).

1. Hormonske spremembe med postenjem

V literaturi so opisali številne učinke postenja na hormone hipotalamusa, hipofize ali obeh, zato njegovega vpliva na presnovne procese ni mogoče zanemariti. To je okrepljeno z izražanjem adiponektina, ki senzibilizira maščobno tkivo na inzulin in leptin, medtem ko post tudi zmanjša neuropeptid-Y, hormon, ki spodbuja lakoto. Med hormoni, ki so neposredno vpleteni v uravnavanje teka, sta v času postenja najpomembnejša hormon grelin iz prebavil (predvsem želodca) in leptin, ki se izloča iz maščobnih celic. Grelin spodbuja tek, pospešuje shranjevanje maščob in zmanjšuje porabo energije, medtem ko leptin zmanjšuje občutek lakote preko centralnih mehanizmov (7).

1.1. Post in grelin

Raven in izločanje grelina se uskladita z urnikom hranjenja, a se spreminjata v odvisnosti od pogostosti hranjenja. Med kratkim postom se je grelin postopno nekoliko povečal in trajalo je dlje, da se je znižal. Paradoksalno je, da z daljšim 24-urnim obdobjem postenja grelin ne poraste. Nadaljnje raziskave so visoko raven grelina povezale s pozitivnimi povratnimi zankami v možganskih področjih za nagrajevanje. Vendar pa je obrok, ki prekine post, pomemben za ohranjanje ravnovesne ravni grelina. Maščobe najmanj vplivajo na grelin, medtem ko ogljikovi hidrati pogosto povzročijo povratno hipersekrecijo grelina. Zlasti povečanje vnosa beljakovin je eden od načinov za omejitev lakote in lahko celo ohrani sitost ob visokem grelinu (2,5).

1.2. Post in leptin

Leptin je glavni hormon, ki vpliva na druge hormone, povezane z apetitom. Padec leptina poveča lakoto in naj bi povzročil plato izgube telesne mase. Osebe z debelostjo imajo običajno visok leptin, vendar so na njegovo delovanje odporni, medtem ko imajo lahko vitkejši posamezniki nižje ravni, a večjo občutljivost. Ker leptin možganom sporoča signale, ki uravnavajo občutek sitosti, pomanjkanje leptina pomeni, da možgani ne bodo nujno zaznali zadovoljstva, zato lahko lakota vztraja. Dolgotrajna obdobja postenja skoraj vedno vodijo do izgube telesne maščobe. Ker se leptin izloča iz maščobnih celic, se posledično zmanjša tudi absolutna količina leptina v obtoku. Hitro zmanjšanje leptina kot odziv na postenje lahko spodbudi ljudi k prenajedanju. Obseg znižanja leptina je različen. Obstajajo tudi protislovni dokazi. Ženske, ki se postijo med ramadanom, dejansko kažejo veliko povečanje leptina. Zelo

pomembni, a spregledani, so učinki prehranjevanja pozno ponoči na naravni cirkadiani ritem telesa, ki je neločljivo povezan z našo genetsko zasnovo ter vpliva na leptin in grelin neodvisno od cikla hranjenja/posta (5).

1.3. Insulin

Post je orodje za uravnavanje metabolizma glukoze in maščob ter povečanje občutljivosti na insulin z neposrednim uravnavanjem ravni glukoze v krvi s pomočjo insulina in glukagona. Tako grelin kot leptin vplivata na občutljivost za insulin, medtem ko ima insulin zaviralne učinke na koncentracijo grelina v plazmi (5,7).

2. Znotrajcelične in biokemijske spremembe med postenjem

Med postom prihaja do deaktivacije z mTOR uravnanih hranilnih signalnih poti in aktiviranja proteinske kinaze AMP, kar vodi v popravilo celic in zavoro anabolnih procesov. Zaradi časovno omejenega vnosa hrane telo porabi manj glukoze in več maščob in ketonov kot vir energije, kar preprečuje procese staranja mitohondrijev in vodi do popravil deoksiribonukleinske kisline (DNK). Poleg tega stimulirana termogena aktivnost v rjavem maščobnem tkivu vodi do zmanjšanja deleža telesne maščobe. Med postom so se v živalskih modelih prehodno povečali označevalci avtofagije v določenih tkivih, kar vodi v prepričanje, da se med intermitentnim postenjem sprožijo procesi avtofagije. Povečanje ravni ketonskih teles se vedno bolj uveljavlja kot znanilec bolj zdravega presnovnega fenotipa (Slika 1) (1,8).

2.1. Ketoni – grdi raček presnove?

Ketoni niso več enoznačno priznani kot nevaren stranski produkt iztirjene presnove, temveč kot signalna molekula in predvsem kot pomembno energijsko gorivo za preživetje. Ketoni imajo pozitivne učinke na glikemijo in lipidni profil ter pri uravnavanju teka. Preko zmanjšanja kroničnega vnetja delujejo v mehanizmih srčnega popuščanja, a je potrebno njihovo vlogo natančneje raziskati (8,9). IF povzroči nastajanje ketonskih teles (acetoacetat, β -hidroksibutirat in aceton), ki lahko povečajo izražanje gena, kodiranega za mitohondrijski encim in presnovo energije v hipokampusu. β -hidroksibutirat je celo učinkovitejši vir energije kot glukoza, saj zagotavlja več energije na enoto porabljenega kisika. Ketonska telesa v nasprotju z glukozo ne tvorijo kisikovih prostih radikalov, temveč neposredno zavirajo nastajanje teh molekul in tako ščitijo telo pred degenerativnimi boleznimi možganov, kot je Parkinsonova bolezen (9,10).

RAZLIČICE POSTENJA

Tradicionalni post, univerzalni obred, namenjen zdravju ali duhovni koristi v zgodnjih besedilih opisali že Sokrat, Platon in določene verske skupine. Obstajajo tri običajne strategije posta – kalorično omejevanje/restrikcija (*angl.* caloric restriction, CR), omejevanje vnosa določene vrste makrohranil (*angl.* dietary restriction, DR) in intermitentno postenje (*angl.* intermittent fasting, IF). Intermitentno postenje in njegove različice v primerjavi s stalnim omejevanjem vnosa energije pojasnjujemo v Tabeli 1.

Tabela 1. Postenje in postenju sorodni prehranski vzorci (povzeto po (1)).

POSTENJE IN POSTENJU SORODNI PREHRANSKI VZORCI	ENERGIJSKI VNOS	OPIS PREHRANJEVANJA
stalno, tj. vsakodnevno omejevanje vnosa energije (CR)	približno 70 % normokaloričnega vnosa brez obdobj stradanja (z možnimi različicami)	Široka paleta različnih prehranskih vzorcev z različnim deležem makrohranil
intermitentno postenje (IF)		
• izmenični dnevni post	0 kcal/izmenično z ad libidum	Primer: pon-sre-pet so dnevi posta, drugi dnevi pa nimajo omejitev glede hrane.
• dieta 5:2 (5:2)	600 kcal/2 dni na teden/ad libidum dva zaporedna ali neodvisna dneva omejevanja kalorij vsak teden	Primer: Pristop diete 5:2 ne zagovarja nobenih omejitev hrane pet dni v tednu, preostala dva dni v tednu pa je v ciklu diete s 400–00 kalorijami.
• časovno omejeno prehranjevanje (TRF)	8/10/12h ad libidum z možnimi različicami	Dnevni vnos hrane se zmanjša na časovno okno 8/10/12h

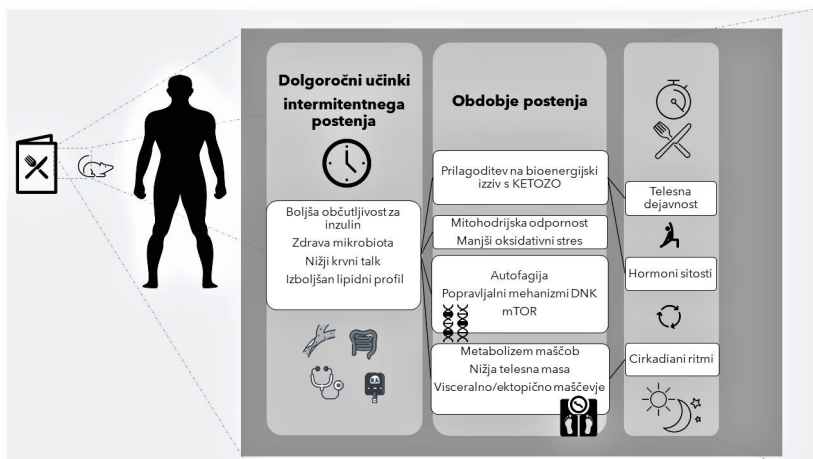
Legenda: CR – energijsko omejevanje (angl. caloric restriction), IF – intermitentno postenje (angl. intermittent fasting), TRF – časovno omejeno prehranjevanje (angl. Time Restricted Feeding).

1. Post iz verskih razlogov

Eden najbolj znanstveno raziskanih verskih dogodkov, povezanih s postom, je obdobje ramazana, ko se muslimani vzdržijo hrane in pijače od sončnega vzhoda do sončnega zahoda. Čeprav ramazan ne vključuje stalnega posta, ponuja koristen vpogled v kratkoročno omejevanje hrane pri sicer zdravih osebah. Podatki kažejo, da je prepričanje, da ta verski post povzroči zmanjšan vnos energije, napačno, saj so preiskovalci ugotovili bodisi povečanje ali primerljive ravni energijskega vnosa pred, med in po ramadanu kljub manjši pogostosti obrokov (5). Ramadanski post kaže omejene koristi za telesno sestavo z zmanjšanjem telesne mase pri zdravih in debelih posameznikih, čeprav se pogosto izkaže, da so rezultati prehodni in heterogeni. Opisano je doslednejše izboljšanje lipidnega profila med ramadanskim postom, ki pogosto traja tudi dlje od ramadanskega obdobja. Nasprotno pa za homeostazo glukoze ni doslednih dokazov. Heterogenost ugotovitev iz različnih raziskav lahko na splošno pripišemo kulturnim razlikam v prehranjevalnih navadah, razlikam v trajanju posta zaradi sezonskih/klimatskih razlik na različnih geografskih lokacijah, starosti, spolu in socialno-ekonomskemu statusu in dejavnikom življenjskega sloga različnih študijskih populacij (11).

2. Intermitentni post (IF) za izboljšanje metabolnega zdravja

Intermitentni post (*angl.* intermittent fasting, IF) je obdobje omejevanja vnosa hrane, ki zadošča za izčrpanje zaloga glikogena v jetrih in zavoro inzulina ter privzema glukoze in aminokislin v celicah. IF izboljša zdravje in podaljša življenjsko dobo v različnih modelnih organizmih. Na živalskem modelu vinskih mušic so dokazani učinki kratkotrajnega IF dolgotrajni, kar kaže, da imajo lahko celo kratka obdobja IF vseživljenjske koristi (Slika 1) (4,9,12).



Slika 1. Mehanizmi vplivov intermitentnega postenja (IF) na zdravje. Predklinične raziskave na številnih živalskih modelih so dokazale koncept in mehanizme koristi različnih oblik IF. Časovno omejeno prehranjevanje (TRF) je pristop k prehranski intervenciji, pri katerem je dnevni vnos kalorij omejen na dosledno okno približno 8–10 ur. V predkliničnih raziskavah se je pokazalo, da TRF brez zmanjšanja vnosa kalorij preprečuje ali zmanjšuje resnost več presnovnih bolezni, vključno z debelostjo, glukozno intoleranco, jetrno steatozo, dislipidemijo. Molekularne raziskave na živalskih modelih kažejo, da ima TRF ugodne učinke na sestavo črevesnega mikrobioma. V pilotnih raziskavah na ljudeh lahko TRF, tudi ob odsotnosti kalorične restikcije zmanjša telesno maso in inzulinsko rezistenco ter ugodno vpliva na hipertenzijo in dislipidemijo. TRF temelji na konceptu cirkadianega ritma in na živalskih modelih so dokazali, da izboljša presnovo tako, da vsaj delno deluje preko molekularne cirkadiane ure.

2.1. Možne prednosti in pomanjkljivosti intermitentnega postenja

Boljša aderenza – upoštevanje in vztrajanje v prehranskem režimu

Prehranski pristopi morajo pokazati sposobnost vzdrževanja pridobljene izgube telesne mase. Ocene uspešnega vzdrževanja izgube telesne mase (opredeljene kot > 10-odstotna izguba telesne mase, kar oseba vzdrži ≥ 12 mesecev) se gibljejo med 20 % in 50 %, odvisno od podpore, zagotovljene v obdobju po zaključenem redukcijskem režimu prehranjevanja (13). Spoštovanje prehranskih vzorcev težko ocenimo zaradi pomanjkanja prehranskih zapisov in dobro dokumentiranega preskromnega poročanja o dejanski prehrani oseb s prekomerno telesno maso. Postenje je ketogeno in domnevamo, da povečanje ravni beta-hidroksibutirata zmanjša željo po prehranjevanju pri številnih uspešnih IF prehranskih vzorcih. Vendar pa v preglednih prispevkih, ki so zagotovili nekaj informacij o relativnem upoštevanju in celotnem energijskem vnosu, niso dokazali prepričljivih razlik v adherenci med intermitentno in stalno redukcijo vnosa energije (4).

Prenajedanje in spremembe razpoloženje

IF izboljša prehranjevalno vedenje in razpoloženje pri osebah s čezmerno telesno maso in debelostjo. Nasprotno pa so štirje tedni diete 5:2 pri mladih ženskah z normalno telesno maso povzročili povečan občutek lakote, večjo razdražljivost in utrujenost, misli, povezane s prehranjevanjem, strah pred izgubo nadzora in prenašanje na dneve brez omejitev (4).

Motnje menstrualnega cikla

Izrazito omejevanje vnosa energije lahko moti delovanje osi hipotalamus-hipofiza-gonade pri ženskah ter spremeni pogostost in dolžino menstrualnih ciklov. Ti učinki so sicer povezani z začetno telesno maso posameznika, splošno energijsko bilanco in številom zaporednih dni z omejenim energijskim vnosom. Učinek IF na reproduktivno os pri osebah s prekomerno

telesno maso in osebah z normalno maso zahteva nadaljnje raziskave, zlasti režime, ki vključujejo daljša obdobja omejevanja vnosa energije (4).

Morebitne kontraindikacije

Osebe s predhodnimi motnjami hranjenja niso primerne za prehranske vzorce, ki vključujejo postenje. Prav tako naj se ne postijo osebe s prenizko telesno maso, bolniki s kaheksijo, nosečnice in doječe matere ter otroci in mladostniki v dobi rasti. Osebe s sladkorno boleznijo se IF lahko poslužujejo po predhodnem posvetu s svojim zdravnikom. Trenutni dokazi celo nakazujejo, da je občasno postenje učinkovita nefarmakološka možnost zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 (14,15).

2.2. Ali obstaja optimalen režim intermitentnega postenja?

Optimalno trajanje, pogostost in skrajnost postenja morajo doseči pragmatično ravnotežje med dosegljivostjo, hkrati pa zagotavljati domnevne ugodne presnovne učinke. Režimi IF naj bi zagotovili zadosti energije in vnosa beljakovin (tj. 2,5 MJ in 50 g beljakovin), da ohranimo ravnovesje dušika in mišično maso. Obstajajo številne vrzeli v znanju o učinkih IF na ekotopično in visceralno maščevje, pusto telesno maso, velikost adipocitov, inzulinsko odpornost, bazalno presnovo in presnovno prožnost, zlasti pri osebah z normalno telesno maso (4). Trenutno se najbolj uveljavlja časovno omejeno prehranjevanje (*angl.* Time Restricted Feeding, TRF), ki je zaradi lahke izvedbe in usklajenosti s cirkadianimi ritmi najverjetneje najbolj ugodna različica intermitentnega hranjenja (2,9).

Klinične raziskave učinkov časovno omejenega prehranjevanja (TRF)

TRF predstavlja nove možnosti učinka časa prehranjevanja na presnovo. Cirkadiani ritem endogenih presnovnih in hormonskih procesov nadzira kompleksen sistem centralnih in perifernih spodbujevalcev in zaviralcev, na katere vplivajo zunanji dejavniki, kot so cikli svetlobe/teme, prehrana in čas vadbe. Ta zelo zapleten cikel pomembno vpliva na naše presnovno zdravje in hormonsko ravnovesje (16). Skozi človeško evolucijo so cikli budnosti/spanja vplivali na naša življenja enako kot naš prehranski vnos. Obstajajo dokazi, da so spremembe v cirkadianem ritmu vpletene v patogenezo presnovnih bolezni (2).

Najpogostejša ugotovitev kliničnih raziskav TRF je bilo zmanjšanje telesne mase in povezanih dejavnikov, kot sta delež telesne maščobe in obseg pasu. Opisali so tudi zmanjšan vnos energije brez jasnih navodil za spremembo prehrane. Izboljšanje več vidikov uravnavanja glukoze (zmanjšana glukoza na tešče in povprečna glukoza, ocenjena z neprekinjenim merjenjem glukoze, izboljšana občutljivost za inzulin in delovanje β -celic) so beležili v vsaj 12 raziskavah. Nadaljne študije so pokazale srčno-žilne koristi z znižanjem krvnega tlaka (Slika 1) (1,5,8,16). Nasprotujoče izsledke pa sta beležili dve veliki randomizirani raziskavi, ki sta vključevali presnovno zdrave osebe z debelostjo. Po opazovanem obdobju enega leta so izmerili spremembe telesne mase in presnovnega odziva; ugotovitve niso pokazale večjih razlik v rezultatih v skupini z intermitentnim postom v primerjavi z dnevnim omejevanjem kalorij (17,18).

Usklajevanje TRF s telesno vadbo

Glede na normalni cirkadiani ritem vnosa makrohranil s povečano toleranco za glukozo in najučinkovitejšim vnosom beljakovin zjutraj in s povečanim vnosom maščob sredi dneva se zdi, da je TRF z zgodnjim hranjenjem najbolj naraven način hranjenja, saj je presnova v tem času najbolj učinkovita in se zaužita hrana lahko najbolje izkoristi. Pozni cikel posta lahko torej prepreči škodljive učinke nočnega hranjenja z visoko vsebnostjo maščob in s tem povezano povečanje trigliceridov po čezmernem vnosu ogljikovih hidratov ter posledičnega slabšega

izražanja melatonina zvečer. Čeprav so termoregulacijski procesi bolj učinkoviti popoldne in se zato največja zmogljivost običajno ohrani v tem času, pri rekreativnih športih z večinoma kratkim trajanjem ali zmernimi intenzivnostmi ne pričakujemo neugodnih učinkov na zmogljivost, če bi čas vadbe z večera prenesli na jutranje ure. To omogoča visoko prilagodljivost pri načrtovanju ciklov postenja/hranjenja z vadbo, zlasti za zdrave posameznike. Situacija je drugačna, če TRF uporabljamo v zdravstvene namene, na primer pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V tem primeru moramo vadbo izvajati pred hranjenjem, saj povzroči znatno izboljšanje nadzora glukoze v krvi in presnove maščob v primerjavi z vadbo po obroku. Pri drugih boleznih ali vrstah vadbe moramo pristopiti individualno. Različen presnovni odziv na jutranjo (na tešče) oziroma popoldansko vadbo z utežmi so opazili pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1, pri katerih se je hiperglikemija pojavila pogosteje po jutranji vadbi kot po popoldanski vadbi. Če povzamemo, zgodnje hranjenje (po načelu TRF) z vadbo pred hranjenjem vodi v največje izboljšanje presnovnih procesov, a ga moramo vedno prilagoditi posamezniku (2).

ZAKLJUČEK

Intermitentno postenje, zlasti ko je čas hranjenja zgodaj ali sredi dneva, lahko vodi v zmanjšanje telesne mase, krvnega tlaka in večjo občutljivost za inzulin. Dosedanji podatki kažejo, da intermitentno postenje ni povezano s prenažedanjem, motnjami osi hipotalamus-hipofiza-gonade in ne omejuje sposobnosti za telesno vadbo pri posameznikih s prekomerno telesno maso ali debelostjo. Potrebne so nadaljnje dobro zasnovane raziskave na ljudeh za oceno učinkovitosti, mehanizmov in trajnosti učinkov TRF pri metabolno zdravih ljudeh in osebah z različnimi boleznimi.

LITERATURA

1. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori CR, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med* 2020;52:147–61.
2. Haupt S, Eckstein ML, Wolf A, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Moser O. Eat, Train, Sleep—Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules* 2021;11:516.
3. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One* 2015;10:e0121993.
4. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects—A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behav Sci* 2017;7:4.
5. Johnstone AM. Fasting – the ultimate diet? *Obes Rev* 2007;8:211–22.
6. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. The Biology of Human Starvation Volume II. [Internet]. Dosegljivo 17.09.2022 na URL: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=1950&author=A+Keys&author=J+Brozek&author=A+Henschel&author=O+Mickelsen&author=HL+Taylor&title=The+Biology+of+Human+Starvation.
7. Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS, Wing RR. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes* 2005 2014;38:388–96.
8. Ahmed A, Saeed F, Arshad MU, Afzaal M, Imran A, Ali SW, et al. Impact of intermittent fasting on human health: an extended review of metabolic cascades. *Int J Food Prop* 2018;21:2700–13.
9. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019;381:2541–51.
10. VanItallie TB, Nufert TH. Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutr Rev* 2003;61:327–41.
11. Osman F, Halder S, Henry CJ. Effects of Time-Restricted Feeding during Ramadan on Dietary Intake, Body Composition and Metabolic Outcomes. *Nutrients* 2020;12:E2478.
12. Catterson JH, Khericha M, Dyson MC, Vincent AJ, Callard R, Haveron SM, et al. Short-Term, Intermittent Fasting Induces Long-Lasting Gut Health and TOR-Independent Lifespan Extension. *Curr Biol* 2018;28:1714–24.e4.
13. Anastasiou CA, Karfopoulou E, Yannakoulia M. Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism. *Metabolism* 2015;64:1395–407.
14. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol* 2021;7:3.
15. Klavs J, Pongrac Barlovič D, eds. Priporočila o prehrani in telesni dejavnosti ob sladkorni bolezni tipa 2. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2020.
16. Manoogian ENC, Chow LS, Taub PR, Laferrère B, Panda S. Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases. *Endocr Rev* 2022;43:405–36.
17. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930–8.
18. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495–504.

'MODNE' DIETE V KLINIČNI PRAKSI: ORNISH VS. ATKINS?

'FAD DIETS' IN CLINICAL PRACTICE: ORNISH VS. ATKINS?

BORUT JUG

IZVLEČEK

'Modne diete' so prehranski vzorci, ki ne temeljijo na uveljavljenih prehranskih priporočilih, a razmeroma hitro in kratkotrajno navdušijo zajetni del populacije. Ni ustreznih dokazov, da so učinkovite, so pa lahko povezane s prehranskimi primanjkljaji (izločanje hranil in živil, ki so nujna za ohranjanje zdravja), duševnimi motnjami in tveganim nihanjem telesne mase. 'Popularne diete', nasprotno, vztrajajo v populaciji dovolj dolgo, da omogočijo ustrezno znanstveno presojo. Mednje prištevamo tudi različice, ki so se razvile iz Atkinsovega modela (diete z malo ogljikovimi hidrati, tj. 20 g/dan do največ 150 g/dan) in iz Ornishovega modela (diete z malo maščobami, tj. < 10–30 % dnevnega energijskega vnosa). Oba modela sta povezana z izgubo telesne mase in izboljšanjem kardiometaboličnega profila (znižanje krvnega sladkorja, krvnega tlaka in razmerja trigliceridi/HDL-holesterol). Metodološko čvrste presoje (metaanalize randomiziranih raziskav) kažejo, da med njima ni bistvenih kratkoročnih (< 12 mesecev) razlik v opazovanih kazalnikih zdravja (z izjemo povišanja vrednosti LDL-holesterola pri dietah z malo ogljikovimi hidrati). Njuna vzdržnost in dolgoročni vpliv na zdravje ostajata vprašljiva.

Ključne besede: modne diete, debelost, hujšanje, krvne maščobe, srčno-žilno zdravje.

ABSTRACT

Fad diets are eating patterns, which are not based on standard dietary recommendations, but gain rapid, albeit short-lived popularity. The evidence on their effectiveness is meager, while possible risks include nutritional deficits, mental health issues and fluctuating weight. Popular diets, conversely, have been around long enough for adequate scientific appraisal. Two of the most popular diet programs include the Atkins model (low-carbohydrate diets, i.e., 20 to maximum 150 g/day) and the Ornish model (low-fat diets, i.e., <10–30% of daily caloric intake). Both models have been associated with weight reduction and improvements in cardiometabolic profiles (lower glucose and HbA1c levels, blood pressure and triglyceride/HDL-cholesterol ratio reduction). Meta-analyses of randomised trials suggest no discernible short-term (<12 months) differences between the two models in observed outcomes (save for increased LDL-cholesterol with low-carbohydrate diets). Their sustainability and long-term effects on health, however, remain elusive.

Keywords: fad diets, obesity, weight loss, lipids, cardiovascular, health.

UVOD

Izraz 'modne diete' v laičnem besedišču opredeljuje načrtno spremembo v prehranskem vzorcu, ki jo v razmeroma kratkem času prevzame dovoljšen del populacije (najpogosteje z namenom zmanjšanja telesne mase), da prodre v javni diskurz (1). Angleški izraz fad diets povzema opredelitev, da gre za intenzivno in razširjeno navdušenje, ki je praviloma kratkoživo in ne temelji standardnih prehranskih priporočilih (2). Modne diete so povezane s popularizacijo, ki praviloma zahteva poenostavljene, premočrtne in enosmerne nasvete, ter ponujajo prenapihnen in vprašljiv izplen (hitro hujšanje in/ali nepreverljive koristi za zdravje). S tem pogosto zanemarijo kompleksnost in individualnost prehranskih vzorcev, hkrati pa zameglijo potrebo po celovitih spremembah življenjskega sloga, ki so nujne za vzdržno varovanje zdravja (3).

VARNOST IN UČINKOVITOST

Popularizacija posamezne modne diete je raziskovalni izziv, saj mora prehranska stroka neprestano vrednotiti varnost in učinkovitost vse bolj številnih modnih diet. Percepcija modnih diet, da so kot 'nefarmakološka intervencija' v najslabšem primeru neučinkovite, namreč ni ustrezno, ker so modne diete lahko povezane s prehranskimi primanjkljaji (izločanje hranil in živil, ki so nujna za ohranjanje zdravja), duševnimi motnjami in tveganim nihanjem telesne mase (4–8).

Učinkovitost modnih diet se nanaša predvsem na kratkoročne vplive – hujšanje in druge merljive kazalnike zdravja. Večina modnih diet namreč obljublja zmanjšanje telesne mase in izboljšanje telesne sestave. Številne modne diete so bodisi ovrgli (npr. 'dieto po krvnih skupinah') (9) bodisi pri človeku nimajo nikakršnih dokazov (na primer 'detoksifikacijske diete') (2). Spet druge so povezali z dokazanimi in merljivimi učinki.

Najbolj preizkušane so diete, ki posegajo v razmerja makrohranil – zmanjšan vnos ogljikovih hidratov (OH) (10), zmanjšan vnos maščob (11) in povečan vnos beljakovin (12), v novjšem času tudi intermitentno prehranjevanje (13). Gre za diete, ki jih zaradi svoje dolgoživosti težko opredelimo kot 'modne'; zanje se zato uveljavlja tudi izraz 'popularne diete' (14). Z zgodovinskega vidika lahko najbolj popularne diete poenostavljeno razdelimo na dva vzorca: diete z malo OH in na diete z malo maščobami; prve je populariziral kardiolog Robert Atkins (prototip diete z zelo malo OH), druge pa kardiolog Dean Ornish (prototip modne diete z zelo malo maščobami) (15).

DIETE Z MALO OGLJIKOVIMI HIDRATI

Diete z malo OH opredelimo z < 30 % energijskega vnosa iz OH (oz. z vnosom do 150 g OH/dan); diete z zelo malo OH opredelimo z vnosom < 50 g OH/dan. Izvirna Atkinsova dieta, na primer, predvideva drastično zmanjšanje vnosa OH (20–25 g/dan) in postopno povečanje v štirih časovnih fazah (do 100 g/dan); ketonska dieta predvideva neprekinjeno zmanjšan vnos OH (ves čas 25–50 g/dan) (2,16,17). Diete z malo OH se razlikujejo tudi v proporcionalnem povečanju preostalih makrohranil (izvirna Atkinsova, na primer, predvideva do 30 % kalorij iz beljakovin; ketonska do 20 %) in številnih drugih kazalnikih, kot so specifičen vnos mikrohranil, različne časovnice, pridružena telesna vadba in dopuščanje prekrškov (npr. alkohola) (17). Možnih permutacij je torej toliko, da težko enovito in premočrtno odgovorimo na vprašanje, katera prvina posamezne diete vpliva na telesno maso in na srčno-žilno tveganje.

Celokupno v raziskavah ocenjujejo, da diete z malo OH in zelo malo OH zmanjšajo telesno maso ter vplivajo na kardiometabolni profil. Diete z malo OH so (v primerjavi s kontrolnimi dietami) učinkovite pri izgubi telesne mase (za približno 2 kg) (10,11,18) in telesne maščobe (za približno 0,75 kg) (18), povezane pa so tudi s specifičnimi spremembami maščobnega profila: znižajo trigliceride in zvišajo HDL-holesterol, a tudi LDL-holesterol (10,19). Učinki so bolj izraziti pri strožjem omejevanju vnosa OH (20). Vzroki zaznanih razlik med dietami niso dorečeni – lahko gre za dejansko razliko v presnovnem odzivu (2), lahko pa za pristranost v metodologiji. V metaanalizah zaznavajo pristranost objav (objavljajo se zgolj pozitivni izsledki) (11), raziskave o dieti z malo OH pa imajo zelo velik osip, saj so težko vzdržne; če trajajo 12 mesecev ali dlje, se razlike med dietami z malo OH in kontrolnimi dietami zmanjšajo oziroma ne zaznajo več (14,15,18,19).

Večina raziskav je vključevala zdrave preiskovance, medtem ko so učinki pri kroničnih boleznih slabše preučeni. Ketogena dieta je sicer dokazana terapevtska intervencija pri epilepsiji (21). Raziskave pri sladkorni bolezni so pokazale izgubo telesne mase in boljšo urejenost glikemije (22), vendar le prehodno. Pri bolnikih z aterosklerotično žilno boleznijo je učinek diet z malo OH na LDL-holesterol nesprejemljiv (16). Raziskave pri bolnikih z rakom so ponudile mešane in nedorečene izsledke (17,23).

Diete z malo OH, zlasti če gre za stroge omejitve, so kratkoročno povezane tudi z neugodnimi spremembami v počutju in razpoloženju, motnjami v kislinsko-bazičnem ravnovesju in v prometu kalcija ter s tveganjem za ledvične kamne (16,17); dolgoročni učinki na zdravje zaradi metodoloških omejitev (kratko trajanje raziskav in velik osip) niso docela raziskani (2,16).

DIETE Z MALO MAŠČOBAMI

Diete z malo maščobami opredelimo z manj kot 30 % energijskega vnosa iz maščob, praviloma pa so preučevane diete veliko bolj omejevalne (izvirna Ornisheva dieta na primer priporoča < 10 % energijskega vnosa iz maščob). Diete z malo maščobami so strokovna združenja pred dvema desetletjema priporočala za vzdrževanje zdrave telesne mase in varovanje zdravja (24); ko pa so z randomiziranimi raziskavami poskušali potrditi vpliv omejevanja maščob v prehrani (< 20 % energijskega vnosa) na klinične dogodke, niso zaznali morebitnega učinka (25,26). Hkrati se je spremenila tudi paradigma prehranskih intervencij – zmanjšanje srčno-žilne in celokupne umrljivosti so dokazali v raziskavah, usmerjenih v varovalne prehranske vzorce (na primer sredozemsko prehrano) in ne v specifične manipulacije makrohranil (na primer omejevanje maščob) (27).

Diete z malo maščobami so sicer povezane z boljšim kardiometaboličnim profilom, zlasti z nižjim LDL-holesterolom, učinek pa lahko v večini pripišemo nadomeščanju nasičenih (živalskih) maščob s polinenasičenimi (28). Poglavitni očitek dietam z malo maščobami je neustrezno proporcionalno nadomeščanje makrohranil, ki se je zgodilo v realnem življenju — posamezniki so maščobe začeli nadomeščati z enostavnimi, procesiranimi in energetsko gostimi OH, kar je vodilo v debelost, metabolni sindrom, sladkorno bolezen in aterogeno dislipidemijo (zvišanje trigliceridov/znižanje HDL-holesterola) (24).

Vegetarijanske prehranske vzorce lahko prištevamo med diete z malo maščobami, saj z omejenim vnosom nasičenih (tj. živalskih) maščob praviloma zmanjšamo tudi celokupni vnos vseh maščob (5). Razlikujejo se v doslednosti omejevanja hrane živalskega izvora (npr. laktovegetarijanski, ovovegetarijanski, peskatarijanski, veganski). Izsledki opazovalnih raziskav dokaj skladno kažejo, da je polnovredna rastlinska prehrana povezana z manjšim tveganjem

sladkorne bolezni (za približno 23 %), srčno-žilnih bolezni (za približno 25 %) in raka (za približno 8 %) (29–31). Vegetarijanski prehranski vzorci so povezani z manjšo telesno maso, sorazmerno s »strogostjo« omejevanja hranil živalskega izvora (32–34). Največji vpliv na telesno maso (tj. polovico zaznavnega učinka) pripisujemo zmanjšanemu vnosu maščob (oziroma energijsko gostih živil) (32), ugodne učinke na zdravje pa pripisujemo predvsem mikrohranilom (vitamini, minerali in antioksidanti) ter zmanjšanemu vnosu procesiranega mesa (35). Specifični vzorci vegetarijanske prehrane hkrati omejujejo tudi vnos hranil, ki varujejo zdravje, kar zahteva ustrezno nadomeščanje (5,24). Poglavitno vodilo pri vegetarijanskih prehranskih vzorcih, če naj bodo povezani z drugimi učinki na zdravje, je torej raznovrstnost, polnovrednost in kakovost prehrane (36).

POPULARNE DIETE – JE KAJ NA TEM?

Vsem raziskavam o varnosti in učinkovitosti popularnih diet so skupne številne metodološke omejitve. Povečini gre za raziskave z majhnim številom preiskovancev ter oteženim vključevanjem in izbranim pridobivanjem posameznikov, ki so predani posamezni dieti. Raziskave o dietah so kratkotrajne (redko potekajo 12 mesecev ali več), kar onemogoča oceno njihove dolgoročne vzdržnosti in vpliva na zdravje. Mehanizmi hujšanja niso pojasnjeni – dopušča se možnost specifičnega presnovnega odziva (2,17), ni pa mogoče izključiti, da je sprememba prehrane enostavno privedla v energijski primanjkljaj (11,14). Za nameček so metodološko čvrste primerjave modnih diet pokazale, da med njimi ni bistvenih razlik, saj z vsemi popularnimi dietami posamezniki zmerno shujšajo in izboljšajo kazalnike srčno-žilnega tveganja, vendar aderenza z dieto in njeni učinki po enem letu praktično izzzvenijo (14,37). Skratka, posamezna dieta učinkuje, če se je posameznik drži, na kar seveda vplivajo številni dejavniki – strožje in bolj kompleksne diete so manj vzdržne, na prehranjevalno vedenje pa poleg poenostavljenega pogleda na makrohranila vplivajo tudi biološke in osebne lastnosti posameznika ter seveda socialne, ekonomske in kulturne okoliščine, vključno z navdušenjem v družbi.

ZAKLJUČKI

‘Modne diete’ ponujajo poenostavljene odgovore na kompleksna vprašanja. Večinoma obljubljajo hitre in nerealne rezultate na račun drastičnih sprememb; drastične spremembe pa so nevzdržne — v najboljšem primeru so nesmiselne in v najslabšem celo nevarne. Vsa strokovno utemeljena priporočila – ravno nasprotno – svetujejo razmeroma enostavne prilagoditve, ki jih posameznik lahko vgradi v vsakdanji jedilnik (3).

‘Popularne diete’ vztrajajo v populaciji dovolj dolgo, da omogočijo ustrezno znanstveno presojo. Mednje prištevamo tudi različice, ki so se razvile iz Atkinsovega modela (diete z malo OH) in Ornishevega modela (diete z malo maščobami). V številnih raziskavah so ovrednotili njihovi kratkoročno varnost in učinkovitost, predvsem pri hujšanju in izboljšanju kardiometaboličnega tveganja, medtem ko njihova vzdržnost in dolgoročni vpliv na zdravje ostajata vprašljiva.

Kljub temu ostajajo popularne diete razširjene, zato je smiselno, da posameznike, ki se zanje odločijo, podpremo z nasveti, kako specifične vzorce uskladiti z načeli zdrave prehrane. Razumno zmanjšan vnos ogljikovih hidratov in/ali polnovredno vegetarijansko prehrano lahko, na primer, prenesemo na izbiro živil, ki sodijo v vzorce sredozemske prehrane (38). Osnovna načela varovalnega sredozemskega življenjskega sloga s tem ostanejo nespremenjena (3) – še naprej priporočamo energijsko uravnoteženo in raznovrstno prehrano z zmanjšanim vnosom predelane hrane, zamenjavo nasičenih maščob s polinenasičenimi, izogibanje enostavnim

ogljikovim hidratom na račun polnovrednih rastlinskih virov (zelenjava in sadje), izogibanjem soli, sladkorju, enostavnim ogljikovim hidratom in tobaku ter seveda redno gibanje.

LITERATURA

1. Teng Y, Huang S, Li Z, Xie Q, Zhang M, Lou Q. Seasonal variation and trends in the internet searches for losing weight: an infodemiological study. *Obes Res Clin Pract* 2020;14:225–33.
2. Tahreem A, Rakha A, Rabail R, Nazir A, Socol CT, Maerescu CM, et al. Fad Diets: Facts and Fiction. *Front Nutr* 2022;9:960922.
3. Visseren F, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
4. Wing R, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(S222–S225).
5. Marsh K, Zeuschner C, Saunders A. Health implications of a vegetarian diet: a review. *Am J Lifestyle Med* 2012;6:250–67.
6. Pietiläinen K, Saarni S, Kaprio J, Rissanen R. Does dieting make you fat? A twin study. *Int J Obes* 2012;36:456–64.
7. John S Finnell J, Saul B, Goldhamer A, Myers T. Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Comp Altern Med* 2018;20:67–76.
8. Madigan C, Pavey T, Daley A, Jolly K, Brown W. Is weight cycling associated with adverse health outcomes? A cohort study. *Prev Med* 2018;108:47–52.
9. Wang J, García-Bailo B, Nielsen DE, El-Sohemy A. ABO Genotype, 'Blood-Type' Diet and Cardiometabolic Risk Factors. *PLoS One* 2014;9:e84749.
10. Mansoor N, Vinknes K, Veierød M, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:466–79.
11. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0139817.
12. N Santesso N, Akl E, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, et al. Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:780–8.
13. Chanthawat Patikorn C, Roubal K, Veettil S, Chandran V, Pham T, Lee Y, et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2139558.
14. Ge L, Sadeghirad B, Ball G, da Costa B, Hitchcock C, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020;369:m698.
15. Johnston B, Kanter S, Bandayrel K, Naji F, Siemieniuk R, Ball G, et al. Comparison of Weight Loss Among Named Diet Programs in Overweight and Obese Adults: A Meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923–33.
16. Crosby L, Davis B, Joshi S, Jardine M, Paul J, Neola M, et al. Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks. *Front Nutr* 2021;8:702802.
17. Sukkar SG, Muscaritoli M. A Clinical Perspective of Low Carbohydrate Ketogenic Diets: A Narrative Review. *Front Nutr* 2021;8:642628.
18. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. *Obes Rev* 2016;17:499–509.

19. Dong T, Guo M, Zhang P, Sun G, Chen B. The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0225348.
20. Bueno N, de Melo S, De Oliveira S, da Rocha Ataíde T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2013;110:1178–87.
21. Martin-McGill K, Jackson C, Bresnahan R, Levy R, Cooper P. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD001903.
22. Goldenberg J, Day A, Brinkworth G, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372:m4743.
23. Klement R, Brehm N, Sweeney R. Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol* 2020;37:14.
24. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review *Circulation* 2016;133:187–225.
25. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:655–66.
26. Tinker L, Bonds D, Margolis K, Manson J, Howard B, Larson J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1500–11.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
28. Jakše B, Jakše B, Pinter S, Jug B, Godnov U, Pajek J, et al. Dietary Intakes and Cardiovascular Health of Healthy Adults in Short-, Medium-, and Long-Term Whole-Food Plant-Based Lifestyle Program. *Nutrients* 2020;12:55.
29. Dinu M, Abbate R, Gensini G, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3640–9.
30. Qian F, Liu G, Hu F, Bhupathiraju S, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1335–44.
31. Parra-Soto S, Ahumada D, Petermann-Rocha F, Boonpoor J, Gallegos J, Anderson J, et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med* 2022;20:78.
32. Spencer E, Appleby P, Davey G, Key T. Diet and body mass index in 38000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2003;27:728–34.
33. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser G. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:791–6.
34. Barnard N, Levin S, Yokoyama Y. A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. *J Acad Nutr Diet* 2017;115:954–69.
35. Kahleova H, Levin S, Barnard N. Cardio-metabolic benefits of plant-based diets. *Nutrients* 2017;9:e848.
36. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2017;118:e11.
37. Dansinger M, Gleason J, Griffith J, Selker H, Schaefer E. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43–53.
38. Novaković M, Rajković U, Košuta D, Tršan J, Fras Z, Jug B. Effects of Cardiac Rehabilitation and Diet Counselling on Adherence to the Mediterranean Lifestyle in Patients after Myocardial Infarction. *Nutrients* 2022;14:4048.

VAROVALNE DIETE ZA SRČNO-ŽILNO ZDRAVJE

CARDIOVASCULAR HEALTH PROTECTION BY DIETING

ZLATKO FRAS

IZVLEČEK

Vse večje populacijsko breme bolezni srca in žilja (BSŽ) kljub velikemu napredku pri njihovem kliničnem obvladovanju zahteva bolj učinkovite preventivne strategije. Ker je tveganje, povezano s prehrano, najpomembnejši vedenjski dejavnik, ki vpliva na globalno zdravje, se hkrati nakazuje kot verjetno najboljša tarča tudi v boju proti BSŽ. Čeprav že vrsto let, vse od oblikovanja hipoteze o vlogi in pomenu holesterola za nastanek, napredovanje in pojavljanje zapletov z aterosklerozo povezanih BSŽ, poudarjamo učinkovitost priporočil, ki v okvirih preprečevanja in zdravljenja BSŽ temeljijo na omejitvah vnosa enih in spodbujanju uživanja drugih hranil (živil), se je v zadnjih letih kot bolj uspešen pri zmanjševanju srčno-žilne ogroženosti po vsem svetu izkazal pristop, ki temelji na vrednotenju in privzemanju za srčno-žilno zdravje varovalnih prehranskih vzorcev. Po objavi rezultatov randomiziranih raziskav o izjemno pozitivnih učinkih sredozemske prehrane (zaradi rednega uživanja ekstradeviškega oljčnega olja in oreščkov) in diete, ki je usmerjena v boljše uravnavanje arterijske hipertenzije (z bistvenim elementom – omejitvijo dnevnega vnosa natrija), se je v zadnjem času težišče usmerilo v raziskave o učinkih bolj kompleksnih prehranskih posegov na BSŽ. V zvezi s preprečevanjem BSŽ so najboljše znanstveno podprti prehranski vzorci, ki temeljijo na živilih pretežno ali izključno rastlinskega izvora (sredozemska prehrana, dieta DASH in vegetarijanske diete). Vsi izpostavljeni prehranski načini omejujejo dodajanje sladkorjev ter uživanje sladkanih pijač in močno prečiščenih žit. Če jih primerjamo s tudi pri nas precej razširjeno "tradicionalno zahodno" prehrano, je v njih več bolj zdravih alternativ rastlinskega izvora, vključno s svežo zelenjavo in sadjem, polnozrnatimi žiti in izdelki iz njih, stročnicami, semeni in oreščki, ter manj živalskega izvora, zlasti mastnega in predelanega mesa. V skladu z evropskimi priporočili za krepitev srčno-žilnega zdravja in preprečevanje z aterosklerozo povezanih BSŽ in njihovih zapletov osrednji del prispevka namenjamo podrobni opisu vloge, pomena in učinkov t. i. sredozemskega prehranskega vzorca. Z njim se ujema tudi splošno priporočen "krožnik zdrave prehrane", po katerem naj bo polovica krožnika izpolnjena s sadjem in zelenjavo, četrtina s polnozrnatimi žitami, preostala četrtina pa z zdravimi beljakovinami. Da bi bolje razumeli trenutni koncept »zdrave prehrane«, v prispevku podajamo tudi sumarni pregled nekaterih ključnih znanstvenih dokazov o pozitivni zdravstveni učinkovitosti prehranskih posegov in prilagoditev, zlasti tistih, ki jih svetujemo pri obvladovanju (preprečevanju in zdravljenju) BSŽ s poudarkom na boleznih, ki so pogojene z aterosklerozo (zlasti koronarnih arterij). Dokazi iz epidemio-

loških raziskav in kliničnih preskušanj namreč kažejo, da tovrstni prehranski vzorci zmanjšujejo tveganje tudi drugih kroničnih nenalezljivih bolezni, vključno z rakom in demenco.

Ključne besede: bolezni srca in žilja, ateroskleroza, preprečevanje, prehranski vzorci, sredozemska prehrana, dieta DASH.

ABSTRACT

The growing population burden of cardiovascular diseases (CVD), despite great progress in their clinical management, requires more effective preventive strategies. Since diet-related risk is the most important behavioral factor affecting global health, it also appears to be probably the best target in the fight against CVDs. For many years, ever since the formulation of the hypothesis about the role and importance of cholesterol for the atherosclerosis initiation, progression and complications, we have been emphasizing the effectiveness of an approach based on the prevention and treatment of atherosclerosis, which is based on restrictions regarding some and encouraging the consumption of other nutrients (foods). However, in recent years, an approach based on the evaluation and adoption of protective dietary patterns for cardiovascular health has proven to be more effective in reducing cardiovascular risk worldwide. After the publication of the results of randomized trials confirming the extremely positive effects of the Mediterranean (emphasizing increased daily intake of extra-virgin olive oil and nuts) and a diet aimed at better regulation of arterial hypertension (with the core element in the reduction of daily sodium intake), the focus has recently shifted towards research on the effects of more complex nutritional interventions on CVD. Regarding the CVD prevention, the best scientifically supported diets are based on foods of mainly or exclusively plant origin (Mediterranean, DASH diet, and vegetarian diets). All exposed diets limit the addition of sugars, sweetened beverages and highly refined grains. When compared to the "traditional Western" diet, which is also widespread in our country, there are more healthy alternatives in plant-based foods, including fresh vegetables and fruits, whole grains and their products, legumes, seeds and nuts, but much fewer in foods of animal origin, especially fatty and processed meats. In accordance with European guidelines and recommendations for enhancing cardiovascular health and prevention of atherosclerosis-related CVD and their complications, the main part of the paper is dedicated to a more detailed description on the role, importance and effects of the so-called of the Mediterranean dietary pattern. Also, the generally recommended "healthy eating plate" is consistent with such a pattern and advises that half of the plate should be filled with fruits and vegetables, a quarter with whole grains, and the remaining quarter with healthy proteins. In order better to understand the current concept of "healthy nutrition", this paper also provides a summary of some key scientific evidence on the positive health effectiveness of nutritional interventions and adjustments, especially those that are recommended for the management (prevention and treatment) of CVDs based on atherosclerosis (especially coronary artery disease). Evidence from both epidemiological studies and clinical trials suggests that these dietary patterns also reduce the risk of other chronic non-communicable chronic diseases, including cancer, as well as dementia.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, prevention, nutrition patterns, Mediterranean diet, DASH diet.

UVOD

Bolezni srca in žilja (BSŽ) so kljub nenehnemu zmanjševanju njihove pogostosti tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok umrljivosti, saj so še vedno "krivec" skoraj 8.000 (tj. kar 40 %) smrti (1). Znano je, da sta izmed njih vsaj dve tretjini povezani z aterosklerozo kot osnovnim bolezenskim procesom (ABSŽ). Natančnih sodobnih podatkov o razširjenosti (prevalenci) ABSŽ nimamo, a lahko na osnovi izsledkov nekaterih starejših slovenskih podatkov in primerjalnih podatkov iz literature sklepamo, da ima ABSŽ približno 8–10 % odraslih (oziroma približno 120.000 oseb) (2–4). Med pojavnimi oblikami prednjači koronarna srčna bolezen, ki jo v najhujši različici, srčnem infarktu, v Sloveniji vsako leto srečamo pri približno 5000 osebah, razmerje med prvim in ponovnim pojavom bolezni pa je približno 2,5 : 1.

Ob znano veliki razširjenosti ABSŽ se kopičijo tudi znanstveni dokazi, da lahko s preventivnimi ukrepi bolezenski proces upočasnimo in znatno, tudi za 80 % zmanjšamo pojavnost njenih posledic oziroma zapletov (med katerimi so v raziskavah najpogostejše omenjeni končni zasledovani izidi pojavnost srčnega infarkta, potreba po revaskularizaciji, možganska kap in/ali srčno-žilne smrti) (5,6). V okviru klasične delitve ravni preventivnih ukrepov poznamo: (a) primordionalno preventivo (ki vključuje zlasti populacijske ukrepe, usmerjene v bolj zdrav življenjski slog), (b) primarno preventivo (pri kateri z urejanjem že izraženih dejavnikov tveganja manifestne oblike ABSŽ odložimo) ter (c) sekundarno preventivo, ki obsega ukrepe za preprečevanje ponovnega pojavljanja zapletov bolezni pri že zbolelih.

Z uravnavanjem izraženosti poglavitnih dejavnikov tveganja lahko znatno zmanjšamo tako obolevnost kot tudi umrljivost zaradi ABSŽ. V klinični preventivni kardiologiji imamo na voljo paleto zelo učinkovitih ukrepov. Čeprav smo v zadnjih treh desetletjih glede zdravljenja ABSŽ priča izjemnemu razvoju in razširjenosti najrazličnejših farmakoloških pristopov, je spreminjanje in prilagajanje življenjskega sloga še vedno bistvena sestavina katere koli strategije za ohranjanje in krepitev srčno-žilnega zdravja oziroma preprečevanje manifestnih oblik BSŽ. Ključna načela vsake izmed njih temeljijo na redni telesni dejavnosti zmerne intenzivnosti in na zdravi prehranski izbiri (7,8).

KAJ GLEDE SRČNO-ŽILNE VAROVALNE PREHRANE PRIPOROČAJO UVELJAVLJENE MEDNARODNE SMERNICE ?

Posodobljene evropske smernice za preprečevanje bolezni srca in žilja (7) lahko glede značilnosti za srčno-žilno zdravje zaščitnega prehranjevanja strnjeno povzamemo v naslednjih priporočilih:

- priporočamo privzem prehranskega vzorca, ki temelji pretežno na rastlinski hrani;
- nasičene maščobe (maščobne kisline) naj predstavljajo < 10 % celokupnega energijskega vnosa in jih po možnosti nadomestimo s polinenasičenimi in mononenasičenimi maščobnimi kislinami ter ogljikovimi hidrati iz polnozrnatih žit;
- vnos transnenasičenih maščobnih kislin je potrebno zmanjšati na najmanjšo možno mero oziroma jih popolnoma izključiti iz prehrane, zlasti tiste iz industrijsko predelanih živil;
- priporočen celokupni dnevni vnos soli je < 5 g;
- priporočen dnevni vnos vlaknin je 30–45 g, najbolje iz polnozrnatih virov (žit);
- priporočen dnevni vnos sadja je > 200 g (> 2–3 porcije);
- priporočen dnevni vnos zelenjave je > 200 g (> 2–3 porcije);

- uživanje rdečega mesa omejimo na največ 350–500 g na teden, predvsem predelane-
nega mesa (mesnih izdelkov);
- uživanje rib (mastnih) svetujemo 1- do 2-krat na teden;
- priporočen je dnevni vnos 30 g (neslanih) oreščkov;
- uživanje alkohola omejimo na največ 100 g na teden;
- odsvetujemo uživanje sladkanih pijač.

S primerjavo priporočil v smernicah evropskih in ameriških kardioloških združenj (European Society of Cardiology (ESC) in European Atherosclerosis Society (EAS) oziroma American College of Cardiology (ACC) in American Heart Association (AHA)) vidimo, da brez izjeme spodbujajo zdravo prehranjevanje, ki je v skladu s sredozemsko prehrano, dieto DASH ali zdravimi vegetarijanskimi prehranskimi vzorci (7–9). Praktično vse bolj citirane mednarodne smernice spodbujajo prehod na prehranske vzorce, ki temeljijo na hrani pretežno rastlinskega izvora (11). Čeprav so si smernice za preprečevanje in zdravljenje BSŽ po vsem svetu glede telesne dejavnosti in prehrane v številnih priporočilih v veliki meri podobne, pa med njimi obstajajo tudi določene razlike oziroma variacije na isto temo (10). Tako evropske kot severnoameriške smernice priporočajo redno, zlasti aerobno, telesno dejavnost zmerne intenzivnosti (vsaj 150 minut na teden), pri čemer poudarjajo, da je vsaka telesna dejavnost, tudi manjša od priporočene, boljša kot nič.

NEKATERE RESNICE (ZNANSTVENI DOKAZI) O VPLIVIH POSAMEZNE VRSTE/SKUPINE ŽIVIL NA ZDRAVJE

Sadje in zelenjava

V večini prehranskih smernic priporočajo, naj bo polovica vsakega obroka sestavljena iz zelenjave in sadja (12,13). Zaradi večje vsebnosti vlaknin in nižjega glikemičnega indeksa imata surovo sadje in zelenjava absolutno prednost pred sokovi. Krompir v to priporočilo ni vključen, saj je po hranilni vrednosti bolj podoben žitom. V opazovalnih raziskavah o povezavi med boleznijo ter uživanjem sadja in zelenjave je bil večji vnos povezan z manjšo pojavnostjo koronarne bolezni (14), možganskožilnih bolezni (15), raka (16) in bolezni prebavil (17). Poročali so, da se z vsako dodatno porcijo sadja (77 g) oziroma zelenjave (80 g) tveganje srčno-žilne smrti zmanjša za 4 % (18). Z metaanalizo so ugotovili za 11 % manjše tveganje možganske kapi ob dnevnem uživanju 3–5 porcij sadja in zelenjave dnevno (19). Preiskovanci, ki so zaužili največ sadja in zelenjave (več kot 5 porcij dnevno), so imeli za približno 30 % manjše tveganje BSŽ v primerjavi s tistimi, ki so pojedli v povprečju 1,5 porcije dnevno (20). Zdi se, da zdravju najbolj koristi zelena listnata zelenjava. Priporočamo 9 porcij zelenjave in sadja dnevno, ki naj bo različnih barv, s čimer povečamo tudi vnos različnih zdravju koristnih fitokemikalij, antioksidantov in vitaminov.

Stročnice

Stročnice imajo nizek glikemični indeks in vsebujejo veliko topnih vlaknin, beljakovin, železa, mineralov in vitaminov skupine B (21). Zaradi edinstvenih hranilnih snovi so tako beljakovine kot zelenjava in so pomemben sestavni del prehranskih vzorcev. Večje uživanje stročnic (> 4-krat tedensko v primerjavi z < 1-krat tedensko) je povezano z manjšim tveganjem BSŽ (22), tudi z zmanjšanjem ponovnega pojavljanja polipov debelega črevesa in danke, daljšo življenjsko dobo, boljšim uravnavanjem vrednosti krvnega sladkorja in bolj učinkovitim uravnavanjem telesne teže (21,23). Z vsako dodatno dnevno zaužito porcijo stročnic se vrednost holesterola v LDL zniža za 0,2 mmol/l in pomeni manjše tveganje koronarne srčne bolezni (24).

Žita/zrnje

Žita so v prehranskem smislu na voljo bodisi kot visoko prečiščena živila, ki „prispevajo“ k slabemu zdravju (npr. bel kruh), ali kot minimalno predelana, polnozrnata žita, ki pripomorejo k zdravi prehrani (npr. rjavi riž). Tako zdravi ljudje kot bolniki morda težko razumejo, katera žita in žitni izdelki so zdravi. Pri razumevanju je v pomoč poznavanje glikemičnega indeksa in glikemične obremenitve, ki upošteva tako količino kot vrsto ogljikovih hidratov v določenem živilu. Glikemični indeks določa način predelave zrnja, saj se gladko zmleto zrnje prebavi bistveno hitreje od manj predelanega. Prehrana z visoko vsebnostjo predelanih žit je povezana z bolj izraženim vnetjem, večjo pogostostjo BSŽ, slabo nadzorovano SB tipa 2 (SBT2) in težavami pri hujšanju (25–29). Polnozrnata žita imajo večjo hranilno vrednost ter več vitaminov in beljakovin od predelanih ter so povezana z manj BSŽ. Ameriške prehranske smernice priporočajo vnos 1,5–3 skodelic žit dnevno, pri čemer naj bo vsaj 50 % polnozrnatih (8,9).

Vlaknine

Prehranske vlaknine delimo na topne in netopne; vsaka vrsta ima svojevrstne učinke na zdravje (30–33). Dobri viri vlaknin so nepredelano zrnje, sadje, zelenjava in stročnice. Zanašamo se lahko na žita, oreščke, stročnice, sadje in zelenjavo, s čimer povečamo vnos topnih in netopnih vlaknin. Uživanje vlaknin je povezano z manjšo pogostostjo BSŽ in prezgodnjih smrti, nižjim krvnim tlakom, nižjo ravni holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) in nižjim tveganjem raka dojke ter izboljšanjem občutljivosti za inzulin (30–36). Izkazalo se je, da se tveganje koronarne bolezni z vsakim dodatnim zaužitjem 7 g vlaknin dnevno zmanjša za 9 % ter da je tveganje možganske kapi oziroma sladkorne bolezni manjše za 16 % oz. 6 %, če dnevno zaužijemo 10 g vlaknin več (34–36).

Olja, maščobe in oreščki

Prehranske maščobe (ki jih opredeljuje vsebnost različnih vrst maščobnih kislin) razdelimo v tri glavne kategorije: (1) nasičene, (2) enkrat nenasičene in (3) polinenasičene. Vse sodijo med esencialna, bistvena hranila in praktično vsaka hrana, ki vsebuje maščobo, vsebuje tudi kombinacijo vsake od teh vrst.

Prehranske maščobe različno vplivajo na raven holesterola v serumu in na tveganje BSŽ. Tveganje koronarne srčne bolezni lahko znatno zmanjšamo, če ustrezno zamenjamo vnos nasičenih maščob iz mesa in mleka oz. mlečnih izdelkov (37). Izokalorično nadomeščanje nasičenih maščob s polinenasičenimi (PNMK), mononenasičenimi (MNMK) oz. ogljikovimi hidrati iz polnozrnatih virov takšno tveganje pomembno zmanjša (za 25 %, 15 % oz. 9 %) (38,39). Znano je tudi, da lahko nasičene maščobe, ki jih najdemo v rastlinah, manj neugodno vplivajo na raven krvnih maščob (40,41).

Maščobne kisline omega-3 in maščobne kisline omega-6 so večkrat nenasičene maščobe. Neuravnoteženo razmerje med njimi, če npr. prevladajo maščobne kisline omega-6, lahko privede do povečane aktivacije poti arahidonske kisline in s tem do večjega tveganja tromboze in vazospazmov, rakavih bolezni, debelosti ter alergijskih in vnetnih bolezni (42). Korištno je večji vnos živil z visoko vsebnostjo maščobnih kislin omega-3 (npr. rib, oreščkov, olja ogrščice, zelenolistnate zelenjave).

Zdi se, da so enkrat nenasičene maščobe v oljčnem olju, oreških in avokadu koristne za preprečevanje BSŽ (43). V splošnem je verjetno najbolj koristna osredotočenost na vnos maščobnih kislin omega-3 in enkrat nenasičenih maščob iz rib in rastlin. V raziskavah se je kot zdravju koristno (z manjšim tveganjem splošne umrljivosti, BSŽ, sladkorne bolezni in čezmerne telesne teže) izkazalo uživanje oreščkov, vključno z arašidi (44–45). Če redno uživamo

oreščke kot del sredozemske prehrane, kakovostni dokazi kažejo tudi vpliv na zmanjšanje s staranjem povezanega kognitivnega upadanja. V metaanalizi prospektivnih kohortnih raziskav so pokazali, da je dnevno uživanje približno 30 g (mešanih vrst) oreščkov povezano s približno 30 % manjšim tveganjem BSŽ, povezanih z aterosklerozo (46).

Transnenasičene maščobe so nevarne in v bistvu prepovedane, saj vplivajo na zvišanje celokupnega holesterola, holesterol v HDL pa zmanjšajo – v povprečju 2-odstotno povečanje energijskega vnosa v obliki trans-nenasičenih MK pomeni za kar 23 % večje tveganje koronarne srčne bolezni (47).

Na tem mestu velja omeniti, da so prizadevanja za zmanjšanje porabe maščob v zadnjih 40 letih privedla do povečanega vnosa prečiščenih ogljikovih hidratov na račun maščob in splošno povečanega energijskega vnosa. Zato lahko pride do povečanja telesne teže, zvišanja ravni trigliceridov in tveganja SB tipa 2, ravni holesterola v LDL in znižanja ravni holesterola v HDL, a to po mnenju nekaterih strokovnjakov verjetno ne vpliva bistveno na pogostost koronarne bolezni (48,49).

Meso in živalski proizvodi

V literaturi objavljeni podatki o vplivu mesa in živalskih proizvodov na zdravje si v veliki meri nasprotujejo. Negativne učinke pripisujejo predvsem uživanju rdečega in predelanega mesa, saj je dokazana jasna povezanost med odmerkom in odzivom za vnos rdečega mesa ter tveganjem smrti zaradi vseh vzrokov (50). V nedavni analizi so ugotovili, da večji vnos predelanega in tudi nepredelanega mesa povečuje tveganje BSŽ, povezanih z aterosklerozo (51).

Čeprav višja vsebnost beljakovin in maščob v prehrani v primerjavi z ogljikovi hidrati na splošno zmanjša tveganje BSŽ in izboljša raven krvnih maščob (52), to ne velja za beljakovine živalskega izvora (53). Zamenjava rdečega mesa z visokokakovostnimi beljakovinskimi živili rastlinskega izvora, npr. oreščki, sojo in stročnicami, izboljša raven holesterola v LDL (54). Kot primarni vir imajo tako v splošnem prednost rastlinske beljakovine. Glede uživanja mesa in živalskih proizvodov je poudarek na ribah, mlečnih izdelkih, jajcih in perutnini.

Jajca vsebujejo veliko holesterola, a tudi beljakovin in vitaminov, ne pa velikih količin nasičenih maščob. V opazovalnih raziskavah so pokazali, da uživanje do enega jajca dnevno ne poveča tveganja BSŽ, nekoliko povečano tveganje imajo lahko le osebe s SB tipa 2 (55).

Do 70 % svetovnega prebivalstva nima gena za proizvodnjo laktaze v odraslosti, zato ne morejo popolnoma prebaviti mlečnih izdelkov (56). Mlečni izdelki so sicer lahko tudi pomemben vir dodatnega sladkorja in nasičenih maščob. Čeprav mlečni izdelki zagotavljajo kalcij, maščobe, beljakovine in ogljikove hidrate, lahko ustrezne/potrebne količine vsake izmed teh sestavin dobimo tudi iz drugih živil. Niti uživanje mlečnih izdelkov niti vnos kalcija s hrano nista povezana z manjšim tveganjem zlomov kolka, ampak celo z večjim številom zlomov in višjo smrtnostjo zaradi vseh vzrokov (57). "Nemlečni" viri kalcija so zelenjava, oreščki in stročnice. Pri ljudeh, ki mlečne izdelke prenašajo, to pomeni manjšo ogroženost za SB tipa 2 in presnovni sindrom (58). Uživanje mlečnih izdelkov ni neodvisno povezano s povečanjem telesne teže (59).

Ribe in dodajanje ribjega olja (maščobne kisline omega-3)

Znanstveno je utemeljeno, da je uživanje živil, ki so bogata z maščobnimi kislinami omega-3, koristno za zdravje. V raziskavah potrjujejo za 16 % manjše tveganje koronarne bolezni pri osebah, ki so vsaj enkrat tedensko uživale z maščobnimi kislinami omega-3 bogate ribe (60), uživanje rib 2- do 4-krat tedensko pa je pomenilo za 6 % manjše tveganje možganske kapi

(61). V sistematičnih pregledih niso potrdili koristnih učinkov dodajanja ribjega olja na pojavnost srčno-žilnih dogodkov in/ali smrtnosti zaradi BSŽ, potrdili pa so za 7 % manjše tveganje koronarne bolezni (62–64).

Pijače

Uživanje pijač lahko pomembno vpliva na kakovost in skupen učinek prehrane na zdravje. Sladkane pijače, npr. gazirane inenergijske pijače, vse bolj povezujejo s številnimi kroničnimi boleznimi, povezanimi z debelostjo, medtem ko se tveganje arterijske hipertenzije, SB tipa 2 in raka z vsako dodatno zaužito porcijo povečuje (65–67). Znano je, da osebe, ki zaužijejo največ sladkanih pijač, hkrati zaužijejo tudi največ kalorij in imajo najbolj neakovostno prehrano. Ugotovili so, da imajo tisti, ki redno popijejo v povprečju dve porciji sladkanih pijač dnevno (v primerjavi s tistimi, ki popijejo eno samo mesečno) za kar 35 % večje tveganje koronarne srčne bolezni, medtem ko uživanje pijač z umetnimi sladili verjetno ni tvegano (68). Po drugi strani naj bi tisti, ki pijejo kavo in dietne pijače, pojedli več visokokalorične hrane. Med t. i. količino "prostih" sladkorjev (monosaharidov in disaharidov) upoštevamo tako sladkor kot tak, kot tudi druga v pijače dodana kalorična sladila (med, koncentrate sadnih sokov idr.). Odsvetujemo uživanje sadnih sokovov z veliko prostimi sladkorji, saj pomenijo večjo pojavnost sladkorne bolezni (66). Svetovna zdravstvena organizacija priporoča, da vnos prostih sladkorjev omejimo na manj kot 5–10 % dnevnega energijskega vnosa (69), medtem ko ameriške prehranske smernice priporočajo < 10 %. Z umetnimi sladili sladkane pijače povečajo ogroženost za SB tipa 2 za približno polovico manj kot pijače, sladkane z naravnim sladkorjem (70). Se pa pojavljajo dokazi, da zgodnja izpostavljenost umetnim sladilom v maternici ali v zgodnjem otroštvu znatno poveča tveganje debelosti v odrasli dobi (71). Zamenjava sladkanih pijač z nesladkanimi pijačami v vsakodnevni prehrani tako v obratni smeri zmanjša tveganje SB tipa 2, debelosti in arterijske hipertenzije.

Uživanje nesladkanega črnega čaja in zelenega čaja ima kar nekaj dokazanih ugodnih učinkov na raven holesterola v LDL in krvnega tlaka (72), kava in čaj pa med drugim dokazano varujeta pred depresijo (73).

Voda je verjetno najpomembnejša in najbolj zdrava pijača. V obsežni analizi so pokazali, da se je s povečanjem vnosa navadne vode skupni energijski vnos zmanjšal, saj se je zmanjšal vnos pijač, sladkanih s sladkorjem. Nezdostna hidracija (ocenjena z merjenjem osmolalnosti seča) je povezana z višjim indeksom telesne teže (74,75).

Dokazali so, da zmerno uživanje alkohola (ena pijača dnevno za ženske oz. dve pijači dnevno za moške) zmanjša tveganje koronarne srčne bolezni (in srčnega infarkta), in zdi se, da možne koristi niso odvisne od vrste alkoholne pijače (76). Zaradi tveganj, povezanih s pretiranim uživanjem alkohola, zdravniki zaradi domnevne "zaščite" zdravja nikakor ne bi smeli spodbujati uživanja alkoholnih pijač. Zgornja varna dopustna meja naj bi bila 100 g zaužitega alkohola tedensko, kar naj bi veljalo tako za moške kot za ženske (77). Nekateri ugledni strokovnjaki tovrstne rezultate sicer postavljajo pod vprašaj z argumentom, da v raziskavah niso dovolj natančno razčlenili količine zaužitega alkohola in trajanja uživanja alkohola (78). Poleg tega rezultati epidemioloških raziskav kažejo, da je zmerno uživanje alkohola povezano zgolj z manjšim tveganjem srčnega infarkta, večje uživanje alkohola pa je praktično linearno povezano z večjim tveganjem vseh vrst možganske kapi, koronarne bolezni v celoti in srčnega popuščanja (79). Tudi rezultati Mendelskih randomizacijskih raziskav ne podpirajo zaščitnih protiaterosklerotičnih učinkov zmerne pitja alkoholnih pijač, saj se je izkazalo, da imajo najnižje tveganje BSŽ abstinenti (79,80).

Minerali in vitamini

Začimbe v osnovi povečajo kompleksnost okusa živil oziroma hrane, številne pa proučujejo tudi v zvezi z njihovimi potencialnimi koristmi oziroma škodo za zdravje. Sol je zelo pogosto uporabljena aroma, njeno uporabo zaradi učinka na zvišanje krvnega tlaka pa že dolgo povezujejo tudi s povečanim tveganjem BSŽ. Večina, tj. kar 90 % odraslih prebivalcev razvitega zahodnega sveta s soljo dnevno zaužije bistveno več natrija od količine, ki jo priporočajo v smernicah (tj. < 2,5 g dnevno, kar ustreza omejitvi vnosa soli na vsaj < 5 g dnevno) (81). V raziskavi DASH so glede zmanjševanja vnosa soli pokazali povezanost med odmerkom in odzivom, tj. vnosom soli in krvnim tlakom (82). S sistematičnim pregledom obstoječih znanstvenih dokazov so nakazali, da bi v razvitem svetu dnevno zmanjšanje vnosa soli s trenutnega povprečja 9–12 g dnevno na skromnejših 5–6 g dnevno znižali sistolični krvni tlak za 5,8 mm Hg ter s tem znatno zmanjšali tudi celotno populacijsko breme BSŽ. V metaanalizi so pokazali, da lahko z zmanjšanjem količine dnevno zaužite soli za 2,5 g zmanjšamo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, povezanih z ABSŽ, za kar 20 % (81). Kljub temu v znanstvenih in kliničnih krogih še vedno intenzivno razpravljajo o priporočilih glede omejitev vnosa soli. Ta so namreč osnovana na krivulji med vnosom soli in pojavnostjo oz. zapleti ABSŽ, ki ima obliko črke U oz. črke J. Zapleti bi sicer lahko bili tudi posledica pridruženih bolezni ali podhranjenosti preiskovancev (83). Večji vnos kalija (npr. s sadjem in zelenjavo) na primer ugodno vpliva na vrednosti krvnega tlaka in tveganje možganske kapi, ki se zmanjša za kar 24 % (84).

V opazovalnih raziskavah sicer poročajo o inverzni povezanosti med vnosom vitamina A in vitamina E ter ogroženostjo z ABSŽ, a v intervencijskih raziskavah tega niso potrdili. Tudi v raziskavah o učinkih dodajanja vitaminov B (B6, folne kisline in B12), vitamina C in vitamina D pomembnih koristi niso potrdili (85,86).

PREHRANSKI VZORCI, KI VARUJEJO/KREPIJO SRČNO-ŽILNO ZDRAVJE

Konkretno gre pri zdravi prehrani za kompleksno soodvisnost treh elementov: količine, kakovosti in kuhanja oziroma načina priprave hrane. V splošnem poudarjamo in priporočamo uživanje energijsko uravnotežene hrane s čim več zelenjave, ki je bistvena za ohranjanje in krepitev zdravja (87).

Čeprav že vrsto let, vse od oblikovanja hipoteze o vlogi in pomenu holesterola za nastanek, napredovanje in pojavljanje zapletov z aterosklerozo povezanih BSŽ, poudarjamo učinkovitost priporočil, ki v okvirih preprečevanja in zdravljenja BSŽ temeljijo na omejitvah glede vnosa enih in na spodbujanju uživanja drugih hranil (živil), se je v zadnjih letih kot bolj uspešen pri zmanjševanju srčno-žilne ogroženosti izkazal pristop, ki temelji na vrednotenju in privzemanju za srčno-žilno zdravje varovalnih prehranskih vzorcev (88,89).

Po objavi rezultatov randomiziranih raziskav o izjemno pozitivnih učinkih sredozemske prehrane in diete, ki je usmerjena v boljše uravnavanje arterijske hipertenzije, se je v zadnjem času težišče usmerilo v raziskave o učinkih kompleksnejših prehranskih posegov na BSŽ. V zvezi s preprečevanjem BSŽ so najboljše znanstveno podprti prehranski vzorci, ki temeljijo na uživanju živil pretežno ali izključno rastlinskega izvora (sredozemska prehrana, dieta DASH in vegetarijanske diete) (89–94).

Pravzaprav še nobena od sicer široko znanih, bolj ali manj priljubljenih in učinkovitih ter na določeno vrsto osnovnih živil osredotočenih diet do sedaj ni bila tudi dokončno znanstveno potrjena kot univerzalno primerna (zdrava) oblika prehranjevanja na dolgi rok. Če bi že morali

posebej izpostaviti določeno kuhinjo, je to sredozemska prehrana, saj spodbuja večji prehranski vnos zelenjave in uporabo manj škodljivih maščob, zlasti nasičenih maščob živalskega izvora.

Tabela 1. Povzetek značilnosti nekaterih najpogostejše priporočenih prehranskih vzorcev za varovanje srčno-žilnega zdravja.

DIETA / PREHRANSKI VZOREC	POUDARKI	OMEJITVE	KORISTI ZA ZDRAVJE	OPOMBE
sredozemska (MeDi)	ribe, mononenasičene maščobe iz oljčnega olja, sadje, zelenjava, polnozrnat žita, stročnice/oreški, zmerno uživanje alkohola	rdeče meso, predelana/rafinirana žita, sladkorji	zmanjšuje splošno umrljivost, pojavnost in smrtnost zaradi BSŽ in raka, zmanjšuje pogostost SB2 in debelosti	-
DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)	52–55 % ogljikovih hidratov, 16–18 % beljakovin, 30 % maščob vseh vrst; bogata s sadjem, zelenjavo, polnozrnatimi žiti in mlečnimi izdelki z nizko vsebnostjo maščob	nasičene maščobe, holesterol, predelana/rafinirana žita in sladkorji; priporočen dnevni vnos natrija je < 2400 mg	zmanjšuje dejavnike tveganja BSŽ, visokega krvnega tlaka, debelosti in SB2	-
vegetarijska/veganska	živila rastlinskega izvora: žita, rastlinska olja, oreški, semena, stročnice, sadje, zelenjava	vegetarijska dieta se izogiba rdečemu mesu, svinjini, perutnini, ribam, lahko tudi jajcem; veganska dieta izključuje tudi vse živalske izdelke, lahko tudi med	vegetarijska dieta zmanjšuje pogostost SB2 in koronarne bolezni; veganska dieta zmanjšuje pogostost hipertenzije in debelosti ter smrtnost zaradi BSŽ	potencialno pomanjkanje vitaminov ob veganski dieti, zlasti vitamina B12; potrebno je dodajanje; osebe, ki izberejo vegetarijsko dieto, naj uživajo živila iz vseh prehranskih skupin

Legenda: BSŽ – bolezn srca in žilja, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2.

SREDOZEMSKA (MEDITERANSKA) PREHRANA (DIETA?)

Tradicija sredozemske prehrane je med najbolj zdravimi, ki jih pozna človeštvo. Izhaja iz zgodovinskih prehranskih in socialnih vzorcev geografskih regij južne Italije, Grčije, Turčije in Španije, kjer so z gojenjem oljk pričeli že približno 3000 let pr. n. št. Po dostopnih podatkih je oljčno olje najpomembnejša sestavina, ki ob rednem uživanju dokazano ugodno vpliva na zdravje. Temelj pozitivnih zdravstvenih učinkov sredozemske prehrane (diete) je obilna zastopanost rastlinskih živil in zdravih maščob, ki imajo protivnetne učinke (95–99). Omogočajo znatno zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti in (pre)zgodnje umrljivosti pa tudi manjšo splošno umrljivost in ogroženost z rakom, sladkorno boleznijo tipa 2, depresijo ter nevrodegenerativnimi in drugimi kroničnimi boleznimi. Strokovnjaki menijo, da bi se z izbiro živil v skladu s tradicionalno sredozemsko prehrano (prehrano) v kombinaciji z redno telesno dejavnostjo in nekajenjem lahko izognili več kot 80 % primerov koronarne bolezni, 70 % možganskih kapi in 90 % primerov sladkorne bolezni tipa 2 (100–102). Ob vsem navedenem je upoštevanje pestre kombinacije dejavnikov zdravega življenjskega sloga dejanska in utemeljena priložnost, da ljudje ob jedi tudi uživajo ter so bolj srečni in zadovoljni.

Klasično sredozemsko prehrano sta na posebni konferenci v januarju leta 1993 v javnozdravstveni sferi priporočili Šola javnega zdravja Univerze Harvard in evropski urad Svetovne zdravstvene organizacije (103). Praktično uporabna grafična shema sredozemske prehranske piramide, ki so jo predstavili ob tej priložnosti, temelji na tradiciji z otoka Krete v času, ko je bila sredi 20. stoletja med tamkajšnjim prebivalstvom raven kroničnih bolezni zelo nizka, pričakovana življenjska doba pa kljub omejenim možnostim zdravstva med najdaljšimi na svetu. Leta 2013 je UNESCO sredozemsko prehrano uvrstil na reprezentativni spisek nepredmetne kulturne dediščine Italije (države predlagateljice), Francije, Maroka, Španije, Portugalske, Grčije, Cipra in Hrvaške (104). Izbrana je bila, ker "vključuje vrsto veščin, znanj, obredov, simbolov in tradicij v zvezi s pridelavo, žetvijo, ribolovom, ekonomično izrabo živalske hrane, konzerviranjem, predelavo in kuhanjem ter zlasti z izmenjavo in uživanjem hrane s tega območja."

Četudi je sredozemska prehrana obstajala že davno pred pričetkom poglobljenega znanstvenega proučevanja, se je pričela po svetu nezadržno širiti šele, ko so v devetdesetih letih prejšnjega stoletja s strokovnim soglasjem dokončno potrdili znanstvene izsledke o njeni vlogi pri izboljševanju zdravja in spopadanju z velikim družbenim bremenom kroničnih bolezni, ki temeljijo na vnetju. Prehranski vzorec ne pomeni le okusne hrane, zdravega uživanja pijač in nasploh prijetnega življenjskega sloga, temveč tudi stvarno uresničljivo in vzdržno možnost naravnega hujšanja in dolgoročnega ohranjanja zdrave telesne teže. Dejstvo je, da večina ljudi, ki živijo ob Sredozemskem morju, že tisočletja praviloma tudi uživa v prehrani z vlakninsko bogatima sadjem in zelenjavo, s kakovostnimi maščobami in beljakovinami, občasno tudi s kozarcem lokalno pridelanega vina za zaključek obroka. Pa tudi, da zagotovo ni vse le v uporabljenih živilih in iz njih pripravljeni hrani oziroma v vzorcu prehranjevanja, ampak gre v resnici za sredozemski način življenja.

Ključne sestavine sredozemske prehrane

Sredozemska prehrana vsebuje manj nasičenih maščob, čeprav v celoti celo večjo količino maščob, kot jih sicer priporočamo za ohranjanje in krepitev srčno-žilnega zdravja. V grobem je sestavljena iz 40 % (kompleksnih) ogljikovih hidratov, 30–40 % (zdravih) maščob in 20–30 % (kakovostnih) beljakovinskih živil (95–98,103,105). Vsebnost enostavnih sladkorjev je omejena, saj so prisotni le v sadju, vinu in občasno v lokalno pripravljenih sladica. Ljudje pijejo predvsem veliko sveže vode, med obroki in po njih pa občasno tudi omejeno količino rdečega vina. Tako uravnotežena prehrana je v veliki meri blizu idealne za (nestresno) ohranjanje zdrave telesne teže in hkratno obvladovanje lakote ter zagotavlja vzdrževanje hormonske homeostaze v telesu. Med drugim pomeni večjo verjetnost, da bo posameznikovo razpoloženje optimistično in sproščeno ter z veliko energije in s tem tudi več telesne dejavnosti. V priporočilih v zvezi s sredozemskim prehranskim vzorcem poudarjajo naslednjih 10 elementov:

1. uživanje prvenstveno **rastlinske hrane**, na primer svežega sadja in zelenjave (zlasti listnate, na primer špinače), zelenjave z malo škroba (na primer jajčevcev, cvetače, artičok, paradižnika, ohrovt in koromača), polnozrnatih žit, fižola in drugih stročnic (na primer leče in čičerike za pripravo humusa) ter oreščkov in semen (na primer mandljev in sezamovih semen);
2. bolj **zdrave maščobe**, v prvi vrsti **oljčno in/ali repično olje**, s čimer bi veljalo nadomestiti tudi maslo in hidrogenirane maščobe;
3. uporabo **zelišč in začimb namesto soli** za vpliv na okus (na primer origano, rožmarin in peteršilj);
4. **uživanje rib**, po možnosti sveže ujetih (divjih), **vsaj 2-krat tedensko**;

5. zmerno uživanje (zdrave, prvenstveno pašno vzrejene) perutnine, jajc, sira, kozjega mleka in mlečnih izdelkov (na primer s probiotiki bogatega kefirja ali jogurta);
6. **omejitev uživanja rdečega mesa** na nekajkrat mesečno (oziroma **največ 1-krat tedensko**);
7. **pitje pretežno sveže vode**, v zmerni količini tudi kave in čajev;
8. (opcijsko) uživanje zmernih količin rdečega vina (največ 2 dcl dnevno (20 g alkohola) za moške in 1 dcl dnevno (10 g alkohola) za ženske);
9. uživanje obrokov z družino in s prijatelji;
10. **zadostno telesno dejavnost.**

Poudariti velja, da ob doslednem upoštevanju naštetih priporočil v splošnem ne potrebujemo nobenih prehranskih dodatkov.

Zelenjava, sadje, žita in oreščki

Uživanje zelenjave, sadja, žit in oreščkov priporočamo v večini dnevnih obrokov, saj so pomemben vir energije, vlaknin, vitaminov, mineralov in antioksidantov. Preudarno uživanje omenjenih živil omogoča nadzor nad zdravo telesno težo in krepí zdravje.

Sredozemski prehrani daje osnovni pečat zelenjava, ki je neprecenljiv vir hranil in osnova sitosti. Njene koristi so še večje, če hrano pripravljamo z oljčnim oljem, zelo zdrava izbira pa je uživanje surove zelenjave brez raznovrstnih prelivov in/ali začimb. Svežega sadja je dovolj povsod v Sredozemlju. Podobne prehranske koristi kot celi sadeži prinašajo tudi sveže stisnjeni naravni sokovi. Pozorni moramo biti le na velikost porcij in celotno energijsko vrednost. Žita naj bi uživali v polnozrnatih oblikah, najsi gre za pšenico, rž, ječmen, oves, riž ali koruzo, in čim manj predelana, saj se s postopki priprave izgubi veliko za zdravje pomembnih sestavin.

Izjemno pomemben element zdrave sredozemske prehrane so oreščki (lešniki, orehi, mandlji ipd.), ki sicer vsebujejo veliko maščob (skoraj 80 % energijske vrednosti), a je večina nenasičenih. Ker so zelo kalorični, jih ne uživamo v pretiranih količinah – v splošnem ne več kot eno pest dnevno. Izogibamo se kandiranih, z medom praženih in zelo slanih oblik.

(Bolj) zdrave maščobe

Sredozemska dieta ne omejuje uživanja maščob a priori, a poudarja pametno izbiro. Nasprotuje zlasti nasičenim in hidrogeniranim (trans)maščobam, ki znatno prispevajo k srčno-žilni obolevnosti. Kot osnovni vir priporoča olive in oljčno olje, ki ga uporabljamo za kuhanje, pečenje in kot preliv za solate in zelenjavo. Vsebuje namreč obilo mononenasičenih in polinenasičenih maščobnih kislin, med katerimi sta najpomembnejši oleinska kislina in alfa-linolenska kislina (ena od vrst maščobnih kislin omega-3).

V sredozemskem okolju redno uživajo ribe in školjke. Mastne ribe, na primer skuše, postrvi, slaniki, sardine, in bela tunina, so bogat vir maščobnih kislin omega-3, podobne koristi pa imajo tudi klapavice, školjke in raki.

Zamenjava nasičenih maščob in transmaščob z mononenasičenimi in polinenasičenimi (ki jih sicer vsebujejo tudi nekateri oreščki in repično olje) pomaga pri zniževanju holesterola v LDL. Maščobne kisline omega-3 znižujejo raven trigliceridov in trombogenost krvi, kar je povezano z znatnim zmanjšanjem števila nenadnih srčnih smrti, splošno krepitvijo srčno-žilnega zdravja in boljšim uravnavanjem krvnega tlaka.

V čem je skrivnost oljčnega olja? Oljčno olje je v sredozemski prehrani vključeno skoraj v vsakem obroku. Še vedno intenzivno raziskujejo mehanizme potencialnih ugodnih zdravstvenih učinkov oleinske kisline, zlasti v primerjavi s številnimi drugimi prečiščenimi rastlinskimi olji, transnasičenimi maščobami in hidrogeniranimi maščobami. Vsebuje tudi obilo fenolov, močnih antioksidantov, ki zavirajo vnetje in zmanjšujejo škodljivo delovanje prostih radikalov (106–108). Ob znanem dejstvu, da je uživanje oljčnega olja povezano z manjšo splošno umrljivostjo in manjšo srčno-žilno obolenostjo je zanimivo, da po drugi strani mononenasičene maščobne kisline mešanega živalskega in rastlinskega izvora tovrstnih pomembnih učinkov niso izkazale. V raziskavah so potrdili, da s prehrano z visoko vsebnostjo mononenasičenih maščobnih kislin lahko znižamo holesterol v LDL in trigliceride ter zvišamo holesterol v HDL v večji meri kot z uživanjem prehrane z visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov iz žit.

Poudariti velja, da je zelo pomembno, na kakšen način je oljčno olje pridobljeno, saj že z neprimernim obiranjem oliv, zlasti pa med pridelavo olja lahko uničimo številne pomembne sestavine. Najpomembnejše je, da oljčno olje pridobimo s postopkom, ki opravičuje označbo ekstra-deviško, idealno s hladnim stiskanjem. Oljčno olje je edinstveno tudi po tem, da ga lahko uživamo povsem nepredelanega, torej v surovi obliki.

Koliko oljčnega olja dnevno naj bi zaužili za doseganje zdravju koristnih učinkov? Priporočila se razlikujejo glede na izračunane dnevne energijske potrebe in znašajo 1–4 jedilne žlice. Znanstveno je podprto, da z dnevnim zaužitjem približno 2 jedilnih žlic (23 gramov) oljčnega olja znatno zmanjšamo ogroženost s koronarno boleznijo, a moramo na račun maščob iz oljčnega olja za enako količino zmanjšati dnevni vnos nasičenih maščob, da ne bi presegli celokupnega dnevnega energijskega vnosa. V Sredozemlju sicer odrasli v povprečju dnevno zaužijejo 3–4 jedilne žlice oljčnega olja, kar je običajno tudi „zdravniško“ priporočena količina, zlasti za srčne bolnike.

Beljakovine – mlečni izdelki, jajca in meso

Sestavina tradicionalne sredozemske prehrane so tudi siri in jogurti, a v majhnih do zmernih količinah. Morebitne ne zgolj ugodne učinke, povezane z njihovim uživanjem, lahko zmanjšamo z izbiro mlečnih izdelkov iz posnetega mleka. Tudi kalcij je pomemben za zdravje srca in kosti. Jajca so bogat vir zelo kakovostnih beljakovin in jih v sredozemskih državah uporabljajo pri peki. Pomembno živilo so zlasti za vse, ki ne jedo mesa, ki ga tudi sicer v Sredozemlju uživajo v majhnih količinah. Dober vir pustih beljakovin je perutnina, saj vsebuje malo nasičenih maščob, ki jih je v rdečem mesu veliko več. Razumno splošno priporočilo je razmerje 90/10 odstotkov pustega proti maščobnemu delu.

Ostalo (sladice, pijača, zdrave življenjske navade)

Sladice. V Sredozemlju jih v primerjavi z nekaterimi drugimi deli sveta ne uživajo veliko, saj obroke običajno zaključijo s sadjem. Nekajkrat tedensko v manjših količinah ponudijo sladolede oziroma sorbet.

Sveža voda je v sredozemski prehrani pglavitna pijača, saj primerna hidracija prispeva k zdravju, dobremu počutju in visoki ravni energije.

Vino. Sredozemska prehrana tipično vključuje zmerni količini vina, tj. ne več kot 100 ml dnevno za ženske (oziroma moške po 65. letu starosti) in ne več kot 200 ml dnevno za moške, mlajše od 55 let. Nekatere ugodne učinke pitja zmernih količin alkohola, zlasti na zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni, so potrdili v različnih raziskavah. Učinke alkohola na zdravje obsežno raziskujejo in o njih razpravljajo že vrsto let, a smo številni zdravniki zaradi

dobro znanih in prevladujočih škodljivih učinkov in posledic čezmernega pitja zelo zadržani glede „spodbujanja“ uživanja alkohola.

Zdrave življenjske navade. Redna, **vsakodnevna telesna dejavnost** je pomembna za splošno zdravje in dobro počutje. Vključuje bodisi intenzivno vadbo, kot sta tek in aerobika, ali – v Sredozemlju bistveno bolj zastopane – zmerne pristočasne telesne dejavnosti, kot so hoja, gospodinska dela in vrtičkarstvo. Za dobro zdravje je zelo pomembno, da **vzdržujemo zdravo telesno težo**. Če je nad priporočeno, zmanjšamo energijski vnos in/ali povečamo količino telesne dejavnosti. Obsesivno štetje kalorij nas ne le prikrajša za uživanje v hrani, pijači in obrokih, temveč zlasti dolgoročno nima ugodnih učinkov. Sredozemska prehrana temelji tudi **na načelih užitka in zadovoljstva**. Najbolje je, da v hrani in pijači uživamo v prijetni družbi.

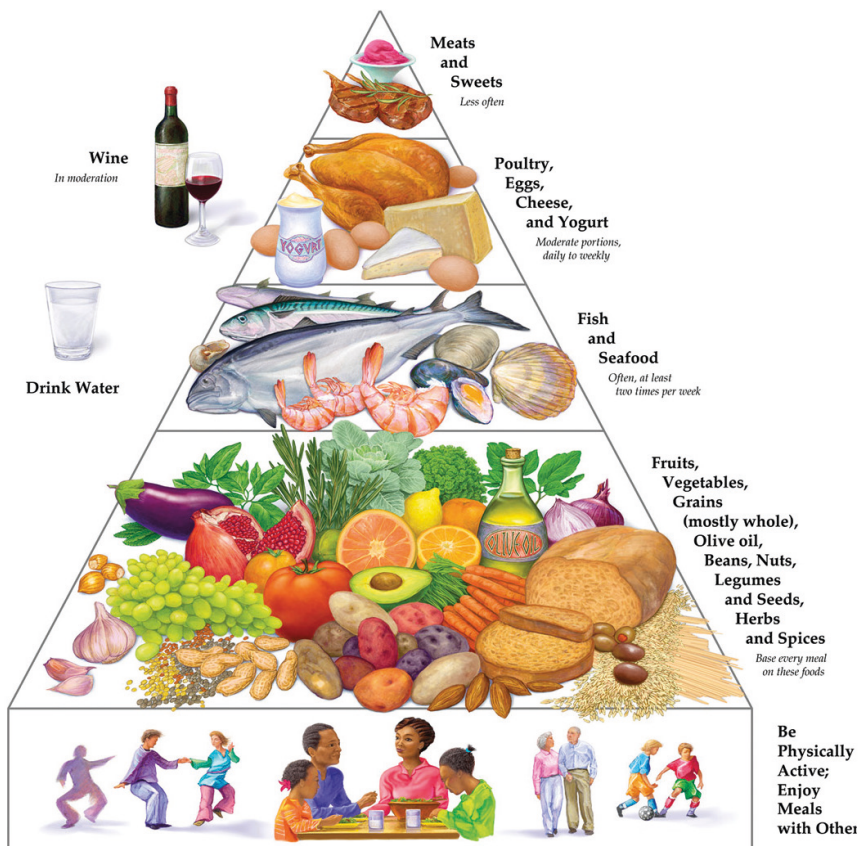


Illustration by George Middleton

© 2009 Oldways Preservation and Exchange Trust

www.oldwayspt.org

Slika 1. Posodobljena sredozemska prehranska piramida (101,103,105). Ob 15. obletnici predstavitve (novembra 2008) t. i. diete "siromašnih" so se v skladu s sodobnimi znanstvenimi izsledki na osnovi strokovnega soglasja odločili za nekatere posodobitve "klasične" sredozemske prehranske piramide. Novost je **dodatek zelišč in začimb** za izboljšanje okusa, zelišča in začimbe pa tudi pomembno doprinejajo k nacionalnim identitetam različnih sredozemskih kuhinj. S **spremembo mesta rib in morske hrane v piramidi** poudarjajo spoznanja o koristnosti oziroma pomenu njihovega vsaj 2-krat tedenskega uživanja. **Rastlinsko hrano** (sadje, zelenjava, žita, oreščki, stročnice, semena, olive in oljčno olje) **so umestili v eno samo skupino**, s čimer so poleg jasno opredeljene ključne zdravju koristne vloge vsa živila iz te skupine razvrščena na enako raven.

Učinki sredozemske prehrane na zdravje in bolezen

Prehrana z veliko sveže rastlinske hrane in zdravih maščob je „dobitna kombinacija“ za doseganje dolgoživosti. V slavni raziskavi iz Lyona so v skupini preiskovancev, ki so utrpeli srčni infarkt, po katerem so jim svetovali uživanje sredozemske prehrane, po štirih letih ugotavljali za 70 % manj ponovnih srčno-žilnih dogodkov ter za 45 % manj smrti zaradi katerega koli razloga kot v skupini preiskovancev, ki so jim priporočili uživanje klasične prehrane z malo nasičenimi maščobami (91).

Bolezni srca in žilja

Upoštevanje priporočil tradicionalne sredozemske prehrane je povezano z znatnim zmanjšanjem celokupne in srčno-žilne umrljivosti ter obolevnosti. V sistematičnem pregledu številnih raziskav so potrdili, da je pri obvladovanju izraženosti srčno-žilnih dejavnikov tveganja (predvsem hiperholesterolemije in hipertenzije) sredozemska prehrana bolj učinkovita kot prehrana z majhno vsebnostjo maščob. Pomemben zaščitni učinek prehrane z visoko vsebnostjo oleinske in alfa-linolenske maščobne kisline iz oljčnega olja se kaže v zmanjšanju tveganja srčne smrti za 30 % ter nenadne srčne smrti za celo 45 % (92,108–111).

V metaanalizi, v kateri so primerjali učinke sredozemske, veganske in vegetarijanske prehrane ter diete z nizkim glikemičnim indeksom, diete z majhno vsebnostjo ogljikovih hidratov, diete z visoko vsebnostjo vlaknin ter diete z visoko vsebnostjo beljakovin s kontrolnimi dietami, so ugotovili, da sredozemska prehrana, dieta z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, dieta z nizkim glikemičnim indeksom in dieta z visoko vsebnostjo beljakovin učinkovito izboljšajo vrednosti označevalcev ogroženosti za bolezni srca in žilja ter sladkorno bolezen, medtem ko so dokazi o ugodnih učinkih vegetarijanske prehrane na nadzor glikemije in ravni krvnih maščob omejeni in tudi niso povezani z zmanjšanjem telesne teže.

Druge kronične bolezni

Sladkorna bolezen. V obsežnih metaanalizah so dokazali povezanost med spoštovanjem načel sredozemske prehrane in manjšo ogroženostjo za **sladkorno bolezen tipa 2** (112,113). Učinkovitost uravnotežene sredozemske prehrane je povezana z boljšim uravnavanjem ravni krvnega sladkorja in znižanjem ravni insulina, kar omogoča bolj učinkovito izgorevanje maščob in zagotavlja več energije. Dieta z malo sladkorjev in veliko sveže zelenjave je „naravno zdravilo“ za sladkorno bolezen, saj deluje protivnetno, kar je pomembno tudi v stanju presnovnega sindroma. V sredozemskih državah je zaradi redne telesne dejavnosti in siceršnje majhne vsebnosti enostavnih sladkorjev odpornost na insulin bistveno manj pogosta, čeprav prehrana – vsaj v nekaterih področjih in v celoti – vsebuje znatno količino ogljikovih hidratov (pretežno v obliki testenin in kruha). Sredozemski način prehranjevanja tudi preprečuje velika nihanja ravni krvnega sladkorja.

Večina prebivalcev Sredozemlja običajno zaužije uravnotežen zajtrk najkasneje v 1–2 urah po prebujanju. To pomeni, da pričnejo dan z uravnoteženjem ravni krvnega sladkorja, ko je najnižja. Nato tipično zaužijejo tri dnevne obroke, ki so zaradi velike vsebnosti vlaknin in zdravih maščob tudi nasitni. Za količinsko največji obrok večina izbere sredino dneva, kar pomeni, da z aktivnostjo, ki sledi, zaužito energijo v veliki meri tudi porabijo. Opisani ritem dnevnih obrokov se bistveno razlikuje od ritma, ki smo mu priča v številnih državah razvitega sveta zahodne poloble, kjer veliko ljudi zajtrk preskoči, čez dan zaužije več z ogljikovimi hidrati (in enostavnimi sladkorji) bogatih prigrizkov, največ pa pojedjo zvečer, ko so neaktivni.

Rak. V metaanalizi večjega števila raziskav so pokazali, da dosledno upoštevanje priporočil sredozemske prehrane za vsaj 5 % zmanjša smrtnost zaradi raka, prvenstveno zaradi

rednega uživanja oljčnega olja (106,114,115). V raziskavah so nakazali tudi, da je oljčno olje morda „naravni“ način zdravljenja raka in zmanjšuje tveganje karcinoma črevesa. Potencialni biološki mehanizmi preprečevanja raka so povezani z ugodnim učinkom ustreznega razmerja med esencialnimi maščobnimi kislinami omega-6 in omega-3 pa tudi z velikimi količinami vlaknin, antioksidantov in polifenolov v sadju, zelenjavi, oljčnem olju in vinu. Rastlinska hrana, zlasti sadje in zelenjava, je temelj sredozemske prehrane ter ovira nastanek in razvoj rakavih sprememb na več načinov – z antioksidantnim delovanjem, zmanjševanjem vnetja, zaviranjem tumorske rasti pa tudi boljše urejenostjo ravni krvnega sladkorja in bolj zdravo telesno težo.

Nevrološke bolezni. Sredozemska prehrana je povezana z bolj ugodnim potekom Parkinsonove bolezni, ohranjanjem spominskih sposobnosti in zaviranjem kognitivnega upada ter je pomemben korak v smeri „naravnega“ zdravljenja demence in Alzheimerjeve bolezni (116). Manjša je tudi ogroženost za napredovanje od blagih kognitivnih motenj do dokončno izražene oblike demence. V nedavno opravljenem sistematičnem pregledu izsledkov znanstvenih raziskav potrjujejo povezanost priporočil sredozemske prehrane in boljših kognitivnih sposobnosti, pri čemer naj bi bil njen ugoden učinek – poleg protivnetnih učinkov zelenjave in sadja – tudi v tem primeru posledica rednega uživanja bolj zdravih maščob, prisotnih v oljčnem olju in oreščkih. Vse naštetu zmanjšuje škodljive učinke na možgane zaradi izpostavljenosti toksičnemu delovanju prostih radikalov, vnetje povzročajočim posledicam slabe prehrane in/ali prehranskim alergenom. Z boljšim kognitivnim delovanjem, učinkovitim pomnjenjem in manj motnjami razpoloženja je povezan tudi vnos v sredozemski prehrani prisotnih probiotičnih sestavin (v jogurtih in kefirju) in njihov vpliv na zdravje prebavil.

Zmanjševanje stresa. Vemo, da kronični stres dobesedno ubija kakovost življenja in otežuje vzdrževanje zdrave telesne teže, skratka – dodobra načne naše zdravje. Sredozemski vzorec prehranjevanja spodbuja ljudi, da preživijo več prostega časa v naravi, da dobro spiyo ter da se pogosto družijo ob doma skuhanih/pripravljenih obrokih, ko si privoščijo tudi veliko smeha, zabave in drugih prostočasnih in prijetnih dejavnosti. Številni, ki sledijo načelom sredozemskega načina prehranjevanja, so tudi redno telesno dejavni, praviloma pa zelo okusno hrano uživajo sorazmerno počasi. Gre za udejanjanje učinkovitih načinov spopadanja s stresom ter pomoč pri preprečevanju in zmanjšanju vnetja. Vsi našteti elementi pomenijo pametno izbiro življenjskega sloga in nedvomno prispevajo k praviloma boljšemu razpoloženju pa tudi k daljšemu življenju, v katerem ne bomo trpeli za kroničnimi zapleti in boleznimi, ki jih v povezavi s stresom povzročajo hormonska neuravnovešenost, utrujenost in povečevanje telesne teže.

Enostavnejše in bolj zdravo uravnavanje telesne teže. Zdi se, da je sredozemska prehrana (ob upoštevanju ustreznega kaloričnega vnosa) primeren način hujšanja brez lakote in omogoča dolgotrajno, tudi doživljenjsko ohranjanje primerne telesne teže (117). Takšno dieto je namreč mogoče vzdrževati daljši čas, saj zdravo telesno težo ohranja na dokaj naraven in najmanj „zahteven“ način, torej brez stradanja in bistvenega odrekanja. Obstaja veliko možnosti, da dieto prilagodimo glede na osebna nagnjenja, zlasti v zvezi s količinami ogljikovih hidratov in beljakovin ali s kombinacijo obojega. Dieta poudarja uživanje zdravih maščob ob hkratnem omejenem vnosu ogljikovih hidratov in večjem vnosu visoko kakovostnih beljakovin. Če so posamezniku beljakovine ljubše od stročnic in žit, lahko hujša na zdrav način in brez občutka pomanjkanja tako, da uživa več morske hrane in kakovostnih mlečnih izdelkov (s hkrati prisotnimi drugimi koristmi zaradi vnosa maščobnih kislin omega-3 in probiotikov). Eno in/ali drugo pa tudi meso na naraven način rejnih živali vsebuje zdrave maščobne

kisline, ki jih potrebuje telo, daje občutek sitosti, pomaga pri uravnavanju ravni krvnega sladkorja ter izboljšuje počutje in raven "življenjske" energije.

DIETA DASH

Dieto DASH (*angl.* Dietary Approaches to Stop Hypertension) so z osredotočenostjo in ciljanjem na splošno izboljševanje srčno-žilnega zdravja razvili v devetdesetih letih prejšnjega stoletja v Združenih državah Amerike. Temelji na znanstvenih izsledkih, da je za boljši nadzor nad krvnim tlakom potrebno omejiti vnos natrija, kar se je dejansko izkazalo kot učinkovito pri urejanju arterijske hipertenzije (93). Standardna dieta DASH priporoča (dovoljuje) do 2,3 g natrija dnevno, različica DASH s še večjo omejitvijo – do 1,5 g dnevno – pa omogoča še večje znižanje krvnega tlaka (94). Nekateri ugledni raziskovalci menijo, da bi bila lahko dieta DASH, seveda skupaj z drugimi priporočenimi spremembami življenjskega sloga, celo "prva linija farmakološkega zdravljenja" arterijske hipertenzije.

Tako kot sredozemska prehrana tudi prehranski vzorec DASH poudarja, da je za krepitev zdravja primerno uživati polnozrnat žita, sadje, zelenjavo, oreščke in semena, pusto meso, perutnino in ribe ter mlečne izdelke z nizko vsebnostjo maščob ali brez njih, omejuje pa vnos živil z visoko vsebnostjo nasičenih maščob in natrija ter sladkarije in dodane sladkorje. Pomemben poudarek DASH je na živilih, ki so bogata s kalijem in magnezijem. Prehrana, ki jo pripravljamo v skladu s tem vzorcem, jeokusna in hkrati dovolj prilagodljiva ter sorazmerno preprosta za dosledno uresničevanje.

Čeprav je bila DASH v začetku pravzaprav posebej prilagojen prehranski vzorec za osebe z arterijsko hipertenzijo, se je izkazalo, da zagotavlja širši nabor koristi za zdravje. V raziskavah so pokazali, da prehranjevanje po načelih DASH pri odraslih vodi v zmanjšanje smrtnosti zaradi vseh vzrokov in vzrokov, povezanih z BSŽ (118). V opazovalnih raziskavah je bil prehranski vzorec DASH povezan tudi z manjšo pojavnostjo sladkorne bolezni in srčnega popuščanja (119,120). V nedavni randomizirani raziskavi na bolnikih z neobstruktivno boleznijo koronarnih arterij, ki je bila slikovno potrjena s CT angiografijo, so pri optimalno z zdravili zdravljenih preiskovancih, ki so uživali dieto DASH, ugotovili večje zmanjšanje nekalciniranih leh in manjše splošno napredovanje ateroskleroze (121).

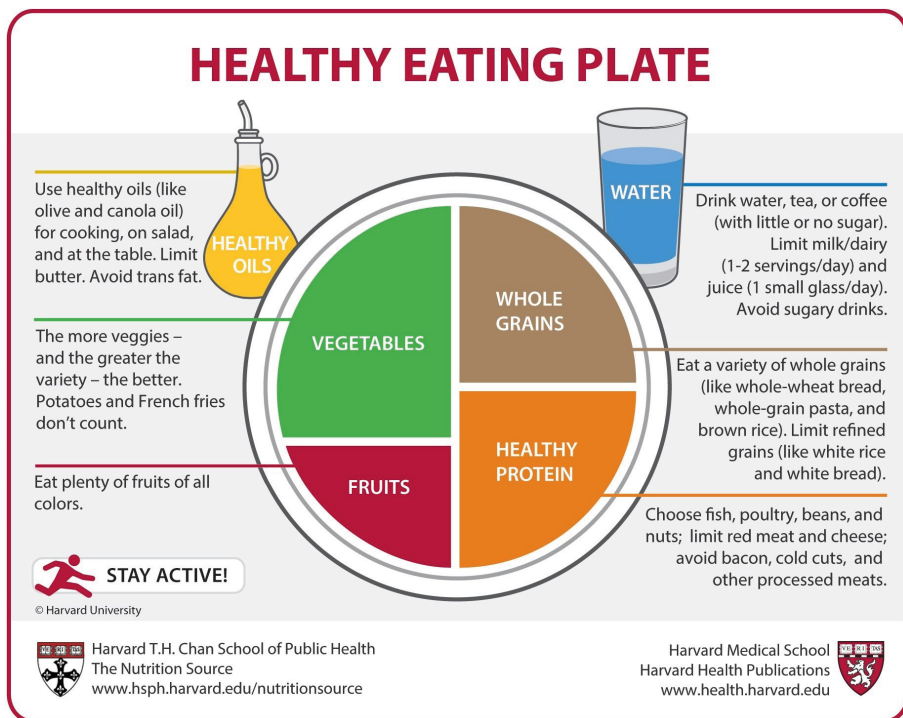
Učinek prehranskega vzorca DASH na zniževanje krvnega tlaka dodatno podpira krovni pregled sistematičnih pregledov in metaanaliz kontroliranih raziskav, saj se je prehranski vzorec DASH večkrat izkazal kot učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka (118). V ključni, osem tednov trajajoči randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali zahodno prehrano z dieto DASH, so ugotovili, da upoštevanje načel diete DASH omogoča znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 5,5 mmHg oziroma 3,0 mmHg več kot zahodna prehrana. V raziskavi na vzorcu bolnikov z arterijsko hipertenzijo ugotavljajo, da je učinek diete DASH večji, saj sta se sistolični oz. diastolični krvni tlak znižala za 11,4 mmHg oziroma 5,5 mmHg (93).

'ZDRAV' KROŽNIK

Med učinkovitimi orodji za bolj ustrezno udejanjanje prehranskih priporočil iz smernic za krepitev zdravja velja izpostaviti zamisel t. i. zdravega krožnika (*angl.* Healthy Eating Plate), ki so ga razvili na ameriški univerzi Harvard (Slika 2) (122,123)). Krožnik zdrave prehrane se ujema z načeli sredozemske prehrane. Polovica krožnika naj bo izpolnjena s sadjem in zelenjavo, četrtina s polnozrnatimi žitaricami, preostala četrtina pa z zdravimi beljakovinami. Ob tem priporočajo uživanje vode kot glavne pijače in redno telesno dejavnost. Poudarek je na

uživanju rastlinskih olj in beljakovin. Priporočila krožnika zdrave prehrane so tesno povezana s priporočili v našem prispevku ter so lahko pomembno in učinkovito orodje za pomoč bolnikom pri doseganju celovitih prehranskih sprememb.

Dejavnikov, da posamezniki uživajo neakovostno prehrano, je nešteto in vključujejo pomanjkanje znanja, pomanjkanje razpoložljivosti kakovostnih živil, visoke stroške kakovostne hrane, pomanjkanje časa, družbene in kulturne norme, trženje neakovostnih živil in njihovo okusnost.



Slika 2. Zamisel t.i. **zdravega krožnika (angl. Healthy Eating Plate)**, ki so ga razvili na ameriški univerzi Harvard (122). Krožnik zdrave hrane se ujema z načeli sredozemske prehrane in svetuje, naj bo polovica krožnika izpolnjena s sadjem in zelenjavo, četrtina s polnozrnatimi žitaricami, preostala četrtina pa z zdravimi beljakovinami. Priporoča uživanje vode kot glavne pijače in redno telesno dejavnost. Poudarek je na uživanju rastlinskih olj in beljakovin. Trenutno ga v Združenih državah Amerike kot pripomoček nacionalnih prehranskih smernic izvajajo kot poseben zvezni vladni program (123).

VEGETARIJANSKA IN IZKLJUČNO RASTLINSKA (VEGANSKA) PREHRANA

Tudi vegetarijanska prehrana poudarja vnos zelenjave, sadja, polnozrnatih žitaric, stročnic, oreškov in semen, medtem ko meso, morsko hrano in perutnino nadomešča z izdelki iz soje ali z drugimi rastlinskimi viri beljakovin. Nekatere vegetarijanske diete vključujejo mlečne izdelke in/ali jajca, medtem ko izključno rastlinska (veganska) prehrana poleg vseh vrst mesa izključuje tudi vse izdelke živalskega izvora. Tovrstna prehrana je bogata zlasti s fitonutrienti, kot so karotenoidi, likopen, flavonoidi, antocianini in drugi, ki sinergistično zmanjšujejo vnetje in oksidativni stres, s čimer varujejo pred BSŽ (124). Pomanjkljivosti tovrstne prehrane sta nižja biološka razpoložljivost in absorpcija rastlinskih beljakovin ter železa, cinka in kalcija, torej mineralov, pomembnih za ohranjanje zdravja in dobrega počutja. Pravzaprav

rastlinska živila vsebujejo visoke ravni antinutritivnih dejavnikov, ki so naravno prisotni (npr. zaviralci prebavnih encimov, tanini, fitati, glukozinolati in izotiocianati) ali nastanejo zaradi predelave (npr. D-aminokislina, lizinoalanin) oz. genske modifikacije (npr. lektini). Stročnice, žita, krompir in paradižnik vsebujejo zaviralce prebavnih proteolitičnih encimov. Soja je najbolj koncentriran vir zaviralcev tripsina, medtem ko grah in predelani sojini izdelki vsebujejo precej nižje količine (125,126)).

V velikih, prospektivnih kohortnih raziskavah ugotavljajo, da vegetarijanska prehrana zmanjšuje ogroženost za koronarno arterijsko bolezen in sladkorno bolezen tipa 2, veganska pa koristi bolnikom z debelostjo, arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in drugimi dejavniki tveganja BSŽ (127,128). V raziskavi EPIC-Oxford so pri vegetarijancih dokazali za 32 % manjše tveganje BSŽ v primerjavi z nevegetarijanci (129). Tudi v metaanalizi osmih opazovalnih raziskav, ki je vključevala 131.869 odraslih, ugotavljajo, da je vegetarijanska prehrana v primerjavi z nevegetarijansko povezana s 30-odstotnim zmanjšanjem smrtnosti zaradi ishemične bolezni srca (130).

Pa vendar vse vegetarijanske diete v preprečevanju BSŽ niso nujno koristne. Slednje je odvisno od tega, katera živila izberemo za nadomeščanje tradicionalnih virov beljakovin (mesa, perutnine in morskih sadežev). V veliki metaanalizi na vzorcu 209.298 ljudi, ki so uživali zgolj rastlinsko hrano, so Satija in sod. primerjali diete, sestavljene iz bolj zdravih živil (sadja, zelenjave, oreščkov, stročnic, polnozrnatih žit in rastlinskih olj) z manj zdravimi živili (sokovi, s sladkorjem sladkane pijače, predelana žita, krompir in sladkarije). Bolj dosledno upoštevanje zdravega vzorca rastlinske prehrane je bilo povezano s 25-odstotnim zmanjšanjem pojavnosti koronarne srčne bolezni, medtem ko je bila rastlinska hrana, ki je vsebovala več nezdravih živil, povezana z za 32 % večjim tveganjem srčnega popuščanja (131). V navzkrižno randomizirani raziskavi je prehrana rastlinskega izvora z nizko vsebnostjo maščob povzročila večji primanjkljaj kalorij in s tem izboljšala stanje glede čezmerne telesne teže, ravni krvnih maščob in občutljivosti na insulin bolj kot sredozemska prehrana, čeprav je slednja nekoliko bolj znižala krvni tlak (132).

ZAKLJUČNE MISLI

Povečana ogroženost za bolezni srca in žilja je v znatni meri povezana z nezdravimi prehranskimi vzorci. V številnih raziskavah so kot škodljive opredelili zlasti uživanje nezdravih maščob ter (pre)majhen vnos sadja in zelenjave, polnozrnatih žit, vlaknin, stročnic, rib in oreščkov, prekomeren vnos natrija in predelane (rafinirane) hrane in dodajanje sladkorjev. Tveganje BSŽ povečujejo – skupaj s pomanjkanjem redne telesne dejavnosti – tudi čezmerno uživanje alkohola, kajenje in stres.

Z zmanjšanjem števila (odvečnih) kalorij in izboljšanjem prehranske sestave lahko preprečimo številne primarne in sekundarne srčno-žilne dogodke. Trenutne smernice priporočajo prehrano z visoko vsebnostjo sadja, zelenjave, celih zrn, oreščkov in stročnic, zmerno uživanje mlečnih izdelkov z nizko vsebnostjo maščob ter rib in morske hrane, in malo predelanega mesa, s sladkorjem sladkanih pijač, obdelanih/prečiščenih žit in natrija. Prehranska dopolnila dobre prehrane nikakor ne morejo nadomestiti, čeprav nekaterim posameznikom lahko koristijo.

Med različnimi vrstami "diet", ki smo jih nekoliko podrobneje predstavili v prispevku, se zdi, da ima najboljši prehranski vzorec sredozemska prehrana, saj poudarja uživanje polnozrnatih žit, stročnic, vlaknin in polinenasičenih maščobnih kislin, pri čemer ne izključuje

(popolnoma) hrane živalskega izvora (nr. meso, ribe, mlečni izdelki in jajca) in tudi ne prepo-veduje uživanja alkohola. Poleg tega se ne omejuje zgolj na prehranski vzorec v ožjem smislu, ampak vključuje tudi družabnost in redno telesno dejavnost, kar vse skupaj ni le prehrana, ampak specifičen življenjski slog.

V številnih raziskavah so dokazali, da zlasti posameznike, ki živijo v skladu z načeli sredozemskega prehranskega vzorca, manj ogrožata debelost in sladkorna bolezen tipa 2, saj so pri njih so v manjši meri izraženi sistemski kazalniki vnetja in imajo koristno modulacijo izražanja genov, pomembnih za oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL), pa tudi drugih dejavnikov tveganja BSŽ. Zdi se, da o drugih predstavljenih dietah zaenkrat nimamo dovolj podatkov, da bi jih lahko pri preprečevanju BSŽ imeli za boljše od sredozemske prehrane, saj predlagani prehranski vzorci omejujejo ali celo izključujejo nekatera živila v korist drugih ter temeljijo oziroma so prvenstveno osredotočeni na omejevanje tveganja – pretežno brez upoštevanja prehrane kot celostnega življenjskega sloga.

Zdravstveni delavci bi morali biti večji osnovnega prehranskega znanja za spodbujanje trajnostnega vzorca zdravega prehranjevanja z namenom preprečevanja srčno-žilnih bolezni tako pri zdravih posameznikih kot pri osebah z večjim tveganjem.

LITERATURA

1. Vračko P, Maučec Zakotnik J, Kofol Bric T, Šelb Šemerl J, Nadrag P, Korošec A, Hlastan Ribič C. Epidemiologija srčno-žilnih bolezni in dejavnikov tveganja zanje v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca, 2013. pp. 5–13.
2. Moravec Berger D, Švab I. Prevalenca dejavnikov tveganja ter bolezni srca in ožilja med prebivalci v nekaterih predelih Slovenije. *Zdrav Var* 1995;34:249–53.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al, The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;00:1–71.

4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjoerck M, Brodmann M, Cohnert T, et al, The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–821.
5. Cortes-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, Moreno G, Martin-Asenjo R, Bueno H. Planning secondary prevention: Room for improvement. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:22–8.
6. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *J Royal Soc Med Cardiovasc Dis* 2017;6:1–9.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646. Erratum in: *Circulation* 2019;140:e649–e650. Erratum in: *Circulation* 2020 Jan 28;141:e60. Erratum in: *Circulation* 2020 Apr 21;141:e774.
9. Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific report of the 2020 dietary guidelines advisory committee: advisory report to the secretary of agriculture and the secretary of health and human services. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2020.
10. Ferraro RA, Fischer NM, Xun H, Michos ED. Nutrition and physical activity recommendations from the United States and European cardiovascular guidelines: a comparative review. *Curr Opin Cardiol* 2020;35:508–16.
11. Pallazola VA, Davis DM, Whelton SP, Cardoso R, Latina JM, Michos ED, et al. A Clinician's Guide to Healthy Eating for Cardiovascular Disease Prevention. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:251–67.
12. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, Ashor A, Oggioni C, Mathers JC. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2015;113:1–15.
13. U.S. Department of Agriculture; U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans, 2010. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://health.gov/dietaryguidelines/dga2010/dietary-guidelines2010.pdf>.
14. Gan Y, Tong X, Li L, et al. Consumption of fruit and vegetable and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;183:129–37.
15. Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke* 2014;45:1613–9.
16. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf.
17. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:136–74.
18. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–93.
19. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.

20. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–6.
21. Messina V. Nutritional and health benefits of dried beans. *Am J Clin Nutr* 2014;100:Suppl 1:437S–442S.
22. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001;161:2573–8.
23. Papanikolaou Y, Fulgoni VL III. Bean consumption is associated with greater nutrient intake, reduced systolic blood pressure, lower body weight, and a smaller waist circumference in adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *J Am Coll Nutr* 2008;27:569–76.
24. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278–88.
25. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:699–706.
26. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis* 2012;223:491–6.
27. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006296.
28. Wang Q, Xia W, Zhao Z, Zhang H. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2015;9:362–9.
29. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005105.
30. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:348–56.
31. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011472.
32. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:1394–402.
33. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:370–6.
34. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
35. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;28:119–30.
36. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;29:79–88.
37. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1>.
38. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538–48.

39. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al, American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1 e23.
40. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010;91:46–63.
41. Bier DM. Saturated fats and cardiovascular disease: interpretations not as simple as they once were. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;56:1943–6.
42. Wendell SG, Ba C, Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1255–64.
43. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012;4:1989–2007.
44. Luu HN, Blot WJ, Xiang YB, Cai H, Hargreaves MK, Li H, et al. Prospective evaluation of the association of nut/peanut consumption with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2015;175:755–66.
45. Sabaté J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1643S–1648S.
46. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:256–69.
47. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:832–841.
48. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538–48.
49. Walker TB, Parker MJ. Lessons from the war on dietary fat. *J Am Coll Nutr* 2014;33:347–51.
50. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012;172:555–63.
51. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, et al. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med* 2020;180:503–12.
52. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, et al, OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455–64.
53. Song M, Fung TT, Hu FB, Willett WC, Longo VD, Chan AT, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1453–63.
54. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2019;139:1828–1845.
55. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387–94.
56. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:23.
57. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ* 2014;349:g6015.

58. Babio N, Becerra-Tomás N, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, et al.; PREDIMED Investigators. Consumption of yogurt, low-fat milk, and other low-fat dairy products is associated with lower risk of metabolic syndrome incidence in an elderly Mediterranean population. *J Nutr* 2015;145: 2308–16.
59. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392–404.
60. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15:725–737.
61. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
62. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD003177. .
63. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of .10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018;3:225–34.
64. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013543.
65. Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:242–53.
66. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med* 2016;50:496–504.
67. Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG. Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity- related cancers [published online ahead of print February 21, 2018]. *Public Health Nutr* 2018. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/consumption-of-sugarsweetened-and-artificially-sweetened-soft-drinks-and-risk-of-obesityrelated-cancers/14DB5E8634853560209984B07CED68B1>.
68. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al., Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1479–90.
69. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. 2015. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf.
70. Huang M, Quddus A, Stinson L, Shikany JM, Howard BV, Kutob RM, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study. *Am J Clin Nutr* 2017;106:614–22.
71. Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: global evidence from human and rodent studies. *Nutrients* 2018;10:E194.
72. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009934.
73. Grosso G, Micek A, Castellano S, Pajak A, Galvano F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:223–34.
74. An R, McCaffrey J. Plain water consumption in relation to energy intake and diet quality among US adults, 2005–2012. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:624–32.

75. Chang T, Ravi N, Plegue MA, Sonnevile KR, Davis MM. Inadequate hydration, BMI, and obesity among US adults: NHANES 2009–2012. *Ann Fam Med* 2016;14:320–4.
76. Yang Y, Liu DC, Wang QM, Long QQ, Zhao S, Zhang Z, et al. Alcohol consumption and risk of coronary artery disease: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition* 2016;32:637–44.
77. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do “moderate” drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:185–98.
78. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23.
79. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831–42.
80. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, et al, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomization analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
81. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:632–47.
82. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
83. Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:4–5.
84. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378.
85. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33–44.
86. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, et al, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. *BMC Med* 2019;17:160.
87. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–69.
88. Migliaccio S, Brasacchio C, Pivari F, Salzano C, Barrea L, Muscogiuri G, et al, Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. What is the best diet for cardiovascular wellness? A comparison of different nutritional models. *Int J Obes Suppl* 2020;10:50–61.
89. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: New insights. *Circulation* 2011;123:2870–91.
90. Keys A, ed. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:Suppl 4:11–211.
91. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–85.
92. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.

93. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Wollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–24.
94. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2841–8.
95. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 1. Plant foods and dairy products. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1407S–1415S.
96. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1416S–1427S.
97. Walter C. Willett, Eat, Drink, and Be Healthy: The Harvard Medical School Guide to Healthy Eating. Boston: Free Press, 2005.
98. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006; 9: 105–10.
99. Razquin C, Martinez-Gonzalez MA. A traditional mediterranean diet effectively reduces inflammation and improves cardiovascular health. *Nutrients* 2019;11:1842.
100. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27–S47.
101. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–96.
102. Misirli G, Benetou V, Ligiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012;176:1185–92.
103. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:Suppl:1402S–6S.
104. Mediterranean diet – intangible heritage – Culture Sector – UNESCO. Inscribed in 2013 (8.COM) on the Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>.
105. Godman H. Adopt a Mediterranean diet now for better health later. Boston: Harvard Health Publications - Harvard University, 2013.
106. Psaltopoulou T, Kosti RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* 2011;10:127.
107. Åkesson A. Go nuts and go extra virgin olive oil! Mediterranean diets reduce blood pressure. *Hypertension* 2014;64:26–7.
108. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Aros F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
109. Estruch R, Martinez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutierrez V, Covas M-I, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11.
110. Samieri C, Féart C, Proust-Lima C, Peuchant E, Tzourio C, Stapf C, et al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: the Three-City Study. *Neurology* 2011;77:418–25.
111. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;8: CD009825.
112. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metab Clin Experim* 2014; 63: 903–11.

113. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14–9.
114. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2016;135:1884–97.
115. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J, et al. Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev* 2013;22:90–5.
116. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr* 2016;7:889–904.
117. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med* 2016;129:407–15.
118. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases C. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:634–47.
119. Chiavaroli L, Vigiouliou E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D, Kahleova H, et al. DASH dietary pattern and cardiometabolic outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11:338.
120. Campos CL, Wood A, Burke GL, Bahrami H, Bertoni AG. Dietary approaches to stop hypertension diet concordance and incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Prev Med* 2019;56:819–26.
121. Henzel J, Kepka C, Kruk M, et al. High-risk coronary plaque regression after intensive lifestyle intervention in nonobstructive coronary disease: a randomized study. *JACC Cardiovasc Imag* 2021;14:1192–202.
122. Harvard School of Public Health [internet]. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate>.
123. US Department of Agriculture. MyPlate Graphic Resources. [internet]. Dosegljivo 31.10.2022 na URL: <https://www.myplate.gov/resources/graphics>.
124. Kwok CS, Umar S, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Vegetarian diet, seventh day Adventists and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176:680–6.
125. Liu RH. Dietary bioactive compounds and their health implications. *J Food Sci* 2013;78:A18–A25.
126. Gilani GS, Wu XC, Cockell KA. Impact of antinutritional factors in food proteins on the digestibility of protein and the bioavailability of amino acids and on protein quality. *Br J Nutr* 2012;108:S315e32.
127. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public Health Nutr* 2012;15:2287–94.
128. Le LT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients* 2014;6:2131–47.
129. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:597–603.
130. Jabri A, Kumar A, Verghese E, Alameh A, Kumar A, Khan MS, et al. Meta-analysis of effect of vegetarian diet on ischemic heart disease and all-cause mortality. *Am J Prev Cardiol* 2021:100182.
131. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willett W, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:411–22.
132. Barnard ND, Alwarith J, Rembert E, Brandon L, Nguyen M, Goergen A, et al. A Mediterranean diet and low-fat vegan diet to improve body weight and cardiometabolic risk factors: a randomized, cross-over trial. *J Am Coll Nutr* 2021:1–13.

PREHRANSKI IZZIVI PRI (REKREATIVNIH) ŠPORTNIKIH

NUTRITIONAL CHALLENGES IN (RECREATIONAL) ATHLETES

NADA ROTOVNIK KOZJEK

IZVLEČEK

Telesno dejavnost in prehrano uvrščamo med ključne dejavnike zdravja posameznika. Poznavanje fizioloških izhodišč njunih vzajemnih interakcij je izhodišče za razumevanje vpliva telesne dejavnosti na zdravje in telesno zmogljivost. Telesna dejavnost v telesu izzove kompleksen in zelo nadzorovan fiziološki odziv, ki se v veliki meri prekriva z odzivom telesa na stres. Ta fiziološki odziv usklajujejo različni organski sistemi, ki omogočajo povečanje energijske presnove ter oskrbo s kisikom in hranili, ki so potrebni za delovanje skeletnih mišic in živčnega sistema, za odstranjevanje stranskih produktov presnove in za termoregulacijo. Presnovne zahteve telesne dejavnosti so opredeljene z energijskimi potrebami pri določeni telesni dejavnosti glede na trajanje in intenzivnost, glede na telesno sestavo posameznika in njegovo telesno zmogljivost ter glede na njegovo izhodiščno presnovno nastavitve. Zato ustrezno načrtovanje prehranske strategije pri telesni dejavnosti pripomore k zagotavljanju energijske in hranilne razpoložljivosti na kritičnih točkah presnovnega odziva na telesno dejavnost, zagotavlja optimalno regeneracijo po vadbi in zmanjša negativne zdravstvene posledice nezadostnega energijskega vnosa za delovanje organizma. V prispevku predstavljamo osnovna fiziološka in biokemijska izhodišča za razumevanje energijske presnove pri telesni dejavnosti ter neugoden vpliv nezadostnega prehranskega energijskega vnosa na zdravje, ki se klinično kaže kot sindrom relativnega energijskega pomanjkanja.

Ključne besede: prehrana, telesna dejavnost, fiziološki odziv na vadbo, nezadosten energijski vnos s prehrano, sindrom relativnega energijskega pomanjkanja.

ABSTRACT

Physical activity and nutrition are among the key health determinants of an individual's health. Knowing the physiological basis of their mutual interactions is the basic platform for understanding the impact of physical activity on health and physical performance. Physical activity elicits a complex and highly controlled physiological response in the body that largely overlaps with the body's response to stress. This physiological response is coordinated by various organ systems, which together enable an increase in energy metabolism, the supply of oxygen and nutrients necessary for the functioning of the skeletal muscles and the nervous system, as well as the removal of side products of metabolism and thermoregulation. The metabolic requirements of physical activity are defined by the energy needs of a particular physical

activity, depending on its duration, intensity, the individual body composition and physical performance and the individual's initial metabolic setting. Therefore, the proper planning of a nutritional strategy during physical activity helps ensure energy and nutritional availability at critical points of the metabolic response to physical activity, ensures optimal regeneration after exercise and reduces the negative health consequences of insufficient energy intake for the body's functioning. The article presents the basic physiological and biochemical processes for understanding energy metabolism during physical activity and the negative impact of low dietary energy intake, which is clinically manifested as a relative energy deficiency syndrome.

Keywords: nutrition, physical activity, physiological response to exercise, low dietary energy intake, relative energy deficiency syndrome.

UVOD

Telesna dejavnost je vsaka oblika dejavnosti, ki z aktiviranjem skeletnih mišic ustvarja moč in silo (1). Skupaj z ustrezno prehrano jo uvrščamo med ključne dejavnike zdravja (2). Rekreativni športnik ali športnica (v nadaljevanju izraz športnik uporabljamo za oba spola) je posameznik, ki se redno ukvarja s telesno dejavnostjo, da bi izboljšal svoje zdravje, veselje in zadovoljstvo (3). Med rekreativne športnike zato uvrščamo vse posameznike, ki dosledno sledijo navodilom za izboljšanje zdravja, ki jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) (3). Ker se s telesno dejavnostjo povečajo energijske, hranilne in tekočinske potrebe glede na številne dejavnike, zaradi velikih razlik med telesno dejavnimi posamezniki tudi na področju rekreativnega športa vse bolj poudarjamo individualizacijo prehranskih potreb (4). Tudi za zdrave rekreativne športnike je torej nujna individualno prilagojena prehranska strategija, ki omogoča optimiziranje prehrane glede na posameznikove presnovne potrebe in specifične telesne dejavnosti. Prehranske smernice športne prehrane tako nadgrajujejo splošna priporočila za uravnoteženo prehrano in so izhodišče za opredelitev ustreznega načina prehranjevanja tudi pri rekreativnih športnikih (5). Kljub obstoječim strokovnim smernicam pa številni telesno dejavni posamezniki osnovnih izhodišč »zdrave« prehrane ne prilagajajo zahtevam telesne vadbe ali celo sledijo različnim neustreznim načinom prehranjevanja. Na ta način težje pokrijejo energijske in hranilne potrebe zaradi presnovnih zahtev telesne dejavnosti ali jih sploh ne. Tako bistveno zmanjšajo koristne zdravstvene učinke telesne dejavnosti ali si celo povzročajo zdravstveno škodo. Dodaten razlog neustreznega prehranjevanja ob telesni dejavnosti je pogosto tudi želja po uravnavanju telesne mase, zato se zaradi prepričanja o koristih za zdravje odločajo za prehranske režime (diete), s katerimi omejujejo vnos energije in tudi vnos ogljikovih hidratov, ali nekritično posegajo po različnih prehranskih dopolnilih (6). Do negativnih zdravstvenih posledic lahko privede tudi nekritična uporaba strategij uravnavanja telesne mase kot načinov zdravljenja debelosti, ki vključujejo kombinacijo omejenega energijskega vnosa in telesne dejavnosti. Zato je poznavanje fiziologije vzajemnih interakcij prehrane in telesne dejavnosti ključno izhodišče za razumevanje vpliva telesne dejavnosti na zdravje in telesno zmogljivost.

PREHRANSKE POTREBE PRI TELESNI DEJAVNOSTI

Telesna dejavnost izzove kompleksen in zelo nadzorovan fiziološki odziv, ki ga usklajujejo različni organski sistemi. Skupaj omogočajo večjo energijsko presnovo, oskrbo s kisikom in hranili, ki so potrebna za delovanje skeletnih mišic, promet presnovnih stranskih produktov

in termoregulacijo (7). Ker skeletne mišice pri zdravih ljudeh predstavljajo največji delež (približno 45 %) celotne telesne mase, je presnovni odziv na telesno dejavnost lahko najpomembnejši element energijskih potreb. Na ta način telesna dejavnost močno vpliva na energijsko ravnovesje posameznika. Pri zdravi splošni populaciji poraba energije zaradi telesne dejavnosti običajno predstavlja približno 20–30 % celotne porabe energije, pri telesno bolj dejavni populaciji in posameznikih z zelo nizko zmogljivostjo pa lahko tudi več. Na presnovni odziv kompleksno vplivajo tudi mediatorji, ki se sproščajo iz skeletnih mišic in jih na splošno imenujemo miokini. Njihov vpliv na delovanje organizma se prepleta s procesi prilagajanja na vadbene dražljaje in sodi med ključne dejavnike zdravstvenih učinkov telesne dejavnosti, tudi na zdravje imunskega sistema (8,9).

Intenzivnost, vrsta in obseg telesne dejavnosti preko vpliva na presnovo določa posameznikove prehranske potrebe. Na splošno velja, da posamezniki, ki vadijo nizko intenzivno ali zmerno intenzivno 30–45 minut manj kot petkrat na teden, nimajo prehranskih potreb, ki bi se bistveno razlikovale od sedeče populacije, saj relativno majhno količino vadbe lahko ovrednotimo kot običajno dnevno telesno dejavnost (10). Vendar temu ni vedno tako, zato prehod k opredelitvi rekreativnega športnika ni oster, prehranske potrebe posameznika pri telesni dejavnosti pa moramo vedno obravnavati individualno glede na izhodiščno funkcionalno in presnovno stanje. Na ta način individualno prilagajamo odmike prehranskih potreb posameznika od splošnih priporočil javnega zdravja za prehrano.

Podlaga prehranskih strategij pri telesni dejavnosti so znanstvene ugotovitve o osnovnih mehanizmih fizioloških, molekularnih in celičnih pojavov, ki jih povzroča vadba, vključno s procesom regeneracije. Ključni cilji prehranske podpore so zagotavljanje presnovnih goriv (hranil), ki omogočijo energijsko podporo v pravi količini in ob pravem času za potrebe specifične vadbe ter ustrezne količine beljakovin v pravem trenutku kot del ustreznih obrokov ob primernem času in zagotavljanje zadostne energije za regeneracijo (5). Strateško prilagojen vnos ključnih hranilnih substratov s hrano ima takojšnje in dolgoročne učinke na počutje, zdravje in zmogljivost (11). Ker prehrana neposredno vpliva na ključne elemente zdravja in zmogljivosti posameznika, se moramo zavedati tudi dejavnikov, ki vplivajo na prehrano, kot so družbeni in kulturni vplivi ter osebnost športnika.

Poznavanje energijskih in biokemijskih procesov, ki omogočajo telesno dejavnost, je izhodišče za razumevanje prehranske podpore med vadbo in prilagajanje prehranskega vnosa. Na osnovi teh znanj lahko smiselno prilagajamo prehrano od splošnih priporočil javnega zdravja k prehranskim priporočilom za telesno dejavnost.

Energijska presnova med telesno dejavnostjo. Energijo za telesno vadbo lahko telo proizvede z anaerobno presnovo (neodvisno od kisika) in aerobno presnovo (odvisno od kisika). Kateri presnovni sistem bo uporabljen, poleg presnovnega stanja posameznika v glavnem določajo intenzivnost, trajanje in vrsta telesne dejavnosti. Pomemben vpliv imajo tudi dejavniki okolja (mraz, visoka vlaga in temperatura okolja). Na splošno velja, da pri nizkointenzivni vadbi potrebno energijo zagotavlja skoraj izključno aerobni sistem, medtem ko se z večjo intenzivnostjo povečuje vloga anaerobnih sistemov. Proučevanja energijske presnove v športni praksi kažejo, da je razlikovanje med aerobnim energijskim sistemom in anaerobnim energijskim sistemom pri športni dejavnosti zabrisano, ker sta v večini primerov vključena hkrati. Ta meja je neostra predvsem pri netreniranih posameznikih in pri bolnikih, pri katerih se zaradi okvarjene funkcije mitohondrijev in drugih patofizioloških sprememb presnove ter okvarjenega delovanja različnih organov anaerobni sistem vklopi zelo zgodaj. V klinični

praksi moramo razumeti tudi, da je pojem »anaerobno« vezan predvsem na kinetiko delovanja encimskih sistemov in hitrost presnovnih procesov, ki jih zahteva telesna dejavnost. Ker največja aktivnost glikolitičnih encimov presega največjo zmogljivost oksidativne presnove, se lahko laktat v mišicah tvori v prisotnosti kisika, ki ga je v zraku vedno dovolj (1). Vloga povečane hitrosti glikolize je zagotavljanje dodatnega ATP poleg njegove tvorbe pri popolni oksidaciji glukoze, ki omogoča izvajanje hitrih in eksplozivnih gibov. Pri teh procesih se kopičijo razgradni produkti mlečne kisline (H^+ ioni in laktat), ki prispevajo k poslabšanju pufer-ske sposobnosti mišičnih celic in znižujejo vrednost pH. Zato se razvijejo motnje znotraj-celičnega kislinsko-bazičnega ravnovesja in celične presnove, kar poslabša krčljivost mišic. Takšne mišične celice potrebujejo več ur, da si opomorejo in ponovno vzpostavijo kislinsko-bazično in prehransko ravnovesje. V osnovi traja vsaj en dan za popolno regeneracijo zalog glikogena s prehranskim vnosom ogljikovih hidratov in drugih hranil, ki so pomembna za okrevanje in presnovno prilagajanje stresni presnovi, ki jo povzroča vadba. Zato je pri uva-janju telesne dejavnosti v zdravstveno dejavnost nujno hkratno uvajanje ustreznih ukrepov klinične športne prehrane, sicer je presnovni odziv na telesno vadbo lahko moten. Pri vadbi, ki ni energijsko in hranilno podprta, za bolnike pa zahtevna, je tudi zdravstveno škodljiv.

Prav tako moramo pri vsakršni telesni vadbi razumeti pomen ogrevanja za doseganje optimalnih učinkov vadbe. Aerobni proces oksidativne fosforilacije se namreč popolnoma aktivira po 2–3 minutah telesne dejavnosti. Na začetku aerobne vadbe se poraba kisika povečuje počasi, čeprav se energijske potrebe povečajo takoj. V praksi se ta primanjkljaj energije oskrbuje z anaerobno presnovo (glikoliza), zato moramo vsako vadbo pričeti s tempom, ki ni prenaporen, da že na začetku vadbe ne dosežemo previsoke ravni laktata. To izhodišče je pomembno tudi pri vadbi netreniranih posameznikov. Prehud občutek napora je namreč za marsikoga tudi razlog, da z vadbo preneha.

Biokemijske osnove vadbe. Energija, ki je potrebna za delo mišic in živčnega sistema med telesno dejavnostjo, ne izvira neposredno iz zaužitih makrohranil. To je pogosta zmot, ki jo na primer propagirajo zagovorniki različnih diet. Vsa hranila, ki jih zaužijemo s hrano, morajo namreč najprej po različnih poteh preiti iz prebavil v krvni obtok in se šele nato v telesu pre-razporejajo glede na presnovne potrebe. Ob tem moramo upoštevati tudi dejstvo, da so pri daljši ali bolj intenzivni telesni dejavnosti prebavila slabše prekrvljena, različna pa je tudi njihova funkcionalna zmogljivost glede na zdravstveno stanje prebavil in prilagojenost na privzem posameznih hranil med telesno dejavnostjo.

V energijski presnovi so udeležene energijsko bogate spojine adenzin-trifosfat (ATP), ki se tvorijo iz presnove različnih hranil za celične potrebe. V reakciji med molekulami ATP in molekulami vode (hidroliza ATP v ADP (adenozin-difosfat)), ki jo katalizira encim ATPaza, se zadnja fosfatna skupina odcepi in sprosti približno 7,3 kcal proste energije (tj. energije, ki je na voljo za presnovno delo). Razgradnja ATP ustvarja energijo za hitro uporabo in ne zahteva kisika. Ta izhodišča lahko ponazorimo s primerom prehoda od sedenja na stolu k hoji, ki zahteva približno štirikratno nenadno povečanje prenosa energije. Še bistveno višja je ener-gijska obremenitev presnove, ko od hoje preidemo k hitremu rekreativnemu teku. Takrat se energijske potrebe v aktivni mišici nenadno povečajo za približno 120-krat (12). Vsaka pospe-šitev energijske presnove skoraj v trenutku zahteva razpoložljivost molekul ATP, pri čemer se spodbudi tudi pot za njegovo hitro ponovno sintezo. Ker je v mišičnih celicah prisotna le majhna količina ATP (približno 5 mmol/kg ali 3,4 g/kg), ima povprečna zdrava oseba z 20 kg mišične mase na voljo skupaj približno 70 g ATP (13). V fizioloških pogojih, ko so zaloge ATP in kreatin fosfata v mišičnih celicah optimalne, je visokointenzivna telesna aktivnost mogoča

samo 5–10 sekund (14). Zato je pomembno, da tudi rekreativni športniki razumejo da so ogljikovi hidrati (glukoza v krvi in v obliki glikogena v mišicah ali jetrih) edina makrohranila, katerih potencialna energija lahko ustvari ATP z aerobno glikolizo (tj. anaerobno) in po aerobni poti presnove (12). Anaerobni proces izrabe glukoze/glikogena se pojavi v citoplazmi celice, zunaj mitohondrija, in se imenuje »anaerobna glikoliza« ali »pot mlečne kisline za proizvodnjo energije«. Ta pot pridobivanja ATP je sicer energijsko nesmotrna, ker med procesom iz vsakega ostanka glukoze, ki izvira iz glikogena, nastanejo tri molekule ATP, iz vsake molekule glukoze pa nastaneta dve molekuli ATP, a je to edina možna energijska pot, ki zagotavlja energijo med intenzivnim naporom za največ 1–2 minuti in ne more proizvajati energije za dolgotrajnejše dejavnosti. Ker se ob tem procesu tvori mlečna kislina, to vpliva na zmanjšanje vrednosti pH v celici in zunaj celice, poslabša delovanje glikolitičnega sistema in zmanjša sposobnost vezave kalcija mišičnih vlaken, kar lahko ovira krčenje mišic (14). Razumevanje biokemijskih izhodišč je nujno tudi pri vadbi za moč in mišično maso prehransko ogroženih posameznikov, npr. bolnikov in starostnikov. Pri njih vadbo proti uporabi brez napolnjenih glikogenskih zalog odsvetujemo.

Za proizvodnjo energije v količinah, ki zadostujejo za vzdrževanje mišične aktivnosti, daljše od dveh minut, je potrebna tolikšna hitrost presnove, da se ATP lahko tvori po oksidativni poti presnove glukoze, maščob in tudi aminokislin. Vir glukoze je ob polnih zalogah glikogena v telesu zaloga glikogena, ki je praviloma na voljo za dobro uro intenzivne telesne dejavnosti. Trigliceride v zalogah maščobne energije je potrebno hidrolizirati (lipoliza) v maščobne kisline in glicerol. V skeletnih mišicah se uporabljajo predvsem maščobne kisline, ki se sprostijo iz maščobnega tkiva. Majhna količina izvira iz plazme in znotrajmišičnih trigliceridov. Beljakovine (aminokisline) so lahko nadomestni vir energije. Oksidacija aminokislin kot energijski substrat se poveča takrat, ko zmanjka glikogena ali ko glukoze ni na voljo za energijsko presnovo. V normalnih pogojih oksidacija aminokislin med dolgotrajno vadbo ne predstavlja več kot 5 % energijskih potreb (12). Aminokisline se lahko pretvorijo v presnovke acetil-CoA ali Krebsovega cikla, da vstopijo v oksidativni proces, ali v glukozo, ko so zaloge glikogena majhne (glukoneogeneza). Pretvorba aminokislin v presnovke Krebsovega cikla zahteva transaminacijo ali deaminacijo aminokislin, dušik pa se kot presnovek vključi v molekule sečnine.

Doprinos različnih energijskih substratov glede na intenzivnost in trajanje telesne vadbe

Glavni vir energije med vadbo so ogljikovi hidrati (mišični glikogen in glukoza v plazmi) in maščobe (plazemske maščobne kisline in znotrajmišični trigliceridi). Njihov delež k porabi energije je v veliki meri odvisen od intenzivnosti vadbe, zalog ogljikovih hidratov in presnovne zmogljivosti (treniranosti) posameznika (15). Pri zdravih posameznikih med vadbo z nizko intenzivnostjo (25 % največjega vnosa kisika (VO_{2max})), kar ustreza hoji s hitrostjo 4–5 km/h, večino energije prispeva oksidacija maščobnih kislin, ki večinoma (v 85 %) izvirajo iz plazme (15). S povečevanjem intenzivnosti vadbe pri zmernem naporu (65 % VO_{2max}) se razpoložljivost plazemskih maščobnih kislin zmanjša in poveča se znotrajmišična oksidacija trigliceridov. Skupna oksidacija maščob je pri tej stopnji napora najvišja (> 40 $\mu\text{mol/kg/min}$), vendar maščob ni mogoče oksidirati z dovolj visoko hitrostjo, da bi zagotovila vso potrebno energijo. Zato je pri tej stopnji napora približno polovica vseh energijskih potreb pokrita z oksidacijo ogljikovih hidratov (mišični glikogen in glukoza v krvi) (16). To biokemijsko izhodišče je tudi podlaga reka, da najbolj učinkovito »kurimo maščobe v ognju ogljikovih hidratov«.

Ko intenzivnost napora preseže 65 % VO_{2max} , postanejo glavni vir maščobnih kislin znotrajmišični trigliceridi. Dodaten razlog za uporabo maščobnih kislin iz maščevja je tudi njegova

zmanjšana prekrvitev zaradi prerazporeditve krvnega obtoka ob višji intenzivnosti vadbe (17). Ko intenzivnost vadbe doseže 85 % VO_2max , se absolutna stopnja oksidacije maščobe zmanjša ($z > 40 \mu\text{mol/kg/min}$ na približno $30 \mu\text{mol/kg/min}$), oksidacija ogljikovih hidratov pa zagotavlja več kot dve tretjini potrebne energije. Prednost presnove ogljikovih hidratov med visokointenzivno vadbo je predvsem dvakrat hitrejša zmogljivost prenosa energije v primerjavi z maščobnimi kislinami (18). Ti biokemijski procesi so tudi izhodišče za različne oblike terapevtske uporabe telesne dejavnosti pri zdravljenju bolezenskih stanj, kot sta debelost in sarkopenična debelost. Pri načrtovanju vadbe upoštevamo tudi, da je za slabo trenirane posameznike in/ali posameznike s slabo izraženimi presnovnimi prilagoditvami za uporabo maščob kot energijskega substrata, ker vadijo pri previsoki intenzivnosti, zadostna dostopnost ogljikovih hidratov med vadbo ključnega pomena za energijsko presnovo in zdravstvene koristi telesne vadbe.

Pri stalni intenzivnosti vadbe se s trajanjem vadbe spreminja tudi vzorec uporabe energijskih substratov, zato moramo pri načrtovanju prehrane med telesno dejavnostjo upoštevati tudi ta dejavnik. Čim dlje traja vadba, večji je prispevek maščob kot energijskega substrata. Običajne stopnje oksidacije maščob so 0,2–0,5 g/min, po 6 urah teka pa so poročali o vrednostih $> 1,0\text{--}1,5 \text{ g/min}$ (16). Povečana oksidacija maščob, ki lahko prispeva do 90 % celotne porabe energije, je delno posledica zmanjšanja zaloga glikogena v mišicah v poznejših fazah dolgotrajne vadbe in povečanja ravni kateholaminov v krvi (adrenalina in noradrenalina) ter zmanjšanja ravni inzulina v obtoku (12).

Kljub povečanemu izkoristku maščobnih substratov pa zgolj oksidacija maščob ne more popolnoma zadostiti energijskim potrebam bolj intenzivne vadbe. Ko se zaloge glikogena izčrpajo, glukoza v krvi postane primarni, a skromen vir energije. Brez dodajanja eksogenih ogljikovih hidratov telo ne more podpreti zahtevane stopnje proizvodnje energije, kar je verjetno glavni vzrok utrujenosti. Značilen pojav ob močnem zmanjšanju koncentracija glikogena v jetrih in mišicah športniki običajno opišejo kot občutek, da so se »zaleteli v steno«, tudi če je mišicam na voljo dovolj kisika in skoraj neomejena razpoložljivost shranjene maščobe za proizvodnjo energije.

PRESNOVNE IN FIZIOLOŠKE PRILAGODITVE NA TELESNO DEJAVNOST

Pri rekreativni vadbi posamezniki z rednimi ponovitvami telesne dejavnosti v daljšem časovnem obdobju (vzdržljivostna vadba) povzročijo prilagoditve v pljučnem, srčno-žilnem in živčno-mišičnem sistemu. Te izboljšajo predvsem dovajanje kisika v mitohondrije in izboljšajo nadzor nad presnovo v mišičnih celicah (19). Povečajo se število in velikost mitohondrijev, število aerobno treniranih vlaken skeletnih mišic (izboljšanje njihove sposobnosti za proizvodnjo ATP z oksidativno fosforilacijo) in tudi število encimov aerobnega sistema (kar omogoča manjše kopičenje laktata med vadbo). Pri vzdržljivostni vadbi se preko vadbenih prilagoditev izboljša tudi sposobnost oksidacije trigliceridov, ki so shranjeni v aktivni mišici, hkrati pa se sorazmerno zmanjša poraba mišičnega glikogena in glukoze v krvi (20, 21). Te vadbene prilagoditve imajo pomemben preventivni in terapevtski potencial pri obvladovanju presnovnih učinkov in zdravstvenih posledic kopičenja maščobnega tkiva.

Telesne dejavnosti, ki zahtevajo visoko raven anaerobne presnove, izboljšujejo energijske sisteme za takojšnjo in kratkoročno tvorbo ATP in imajo majhen vpliv na aerobno presnovo. Prilagajanje anaerobne vadbe vključuje povečano znotrajmišično raven anaerobnih

substratov (ATP, fosfokreatin, glikogen), povečano količino in aktivnost encimov, ki nadzorujejo anaerobno fazo razgradnje glukoze (fosfofruktokinazo, laktatno dehidrogenazo), poveča se sposobnost tvorbe laktata. Prav tako se izboljšajo puferska kapaciteta v delujočih celicah in na sistemski ravni med najbolj intenzivno vadbo. Ker so omenjena energijska izhodišča tudi podlaga za vadbo proti upor in vadbo moči, je zelo pomembno, da se pri tovrstni vadbi posamezniki izogibajo stradanju in da pri terapevtskih ukrepih za izboljšanje mišične mase in zdravljenje sarkopenije zagotovimo priporočen dnevni in na količino vadbe naravnan vnos ogljikovih hidratov.

Med ključne zdravstvene učinke redne vadbe torej uvrščamo povečanje presnovne učinkovitosti posameznika. Sama telesna dejavnost pri rekreativnih športnikih ne spremeni bistveno skupne količine porabljene energije, temveč predvsem razmerje med deleži energije, pridobljene iz ogljikovih hidratov in maščob. Nastajanje energije, pridobljene iz maščob med aerobnim treningom, se poveča, hkrati pa se zmanjša potreba po energijskih virih iz ogljikovih hidratov. Zato lahko bolj trenirane osebe tudi bolj uspešno uporabljajo maščobne zaloge. Ta spoznanja so tudi podlaga za razlago eksperimentov, ki so pokazali, da že redna vadba brez zmanjševanja običajnega vnosa energije (*ad libidum*) povzroči zmanjševanje maščobne mase. Odrasli moški s čezmerno telesno maso, ki so povečali raven telesne aktivnosti z 1,7 PAL na 1,9 PAL (*angl.* physical activity level), so v 8-tedenskem obdobju dosegli dolgotrajno negativno energijsko bilanco, pri čemer vnosa energije *ad libidum* niso spremenili (22).

Presnovne prilagoditve telesne vadbe tako ob ustrezni prehranski podpori preko opisanih mehanizmov izboljšujejo presnovno učinkovitost in pripomorejo k vzdrževanju funkcionalne telesne mase. Na ta način skupaj z neposrednimi učinki vadbe na telo preko miokinskih mehanizmov izboljšujejo zdravje in omogočajo bolj učinkovito obvladovanje različnih bolezenskih stanj, predvsem debelosti in drugih kroničnih nenalezljivih bolezni (KNB).

SINDROM RELATIVNEGA ENERGIJSKEGA POMANJKANJA

Fiziološke zakonitosti energijske presnove so ključno izhodišče za opredelitev vpliva telesne dejavnosti na zdravje in zmogljivost posameznika. Ker se v klinični praksi pogosto srečujemo z negativnimi zdravstvenimi posledicami neustreznega energijskega vnosa za potrebe telesne dejavnosti, se je v zadnjih letih za opis tega stanja uveljavilo poimenovanje »sindrom relativnega pomanjkanja energije v športu“ (*angl.* relative energy deficiency in sports syndrome, RED-S) (22). S konceptom RED-S tako opisujemo spekter motenj fiziološkega odziva na vadbo, ki so posledica neravnovesja med prehranskim energijskim vnosom (*angl.* energy intake, EI) in energijsko porabo oziroma razpoložljivostjo (*angl.* energy availability, EA) za osnovne fiziološke procese pri vzdrževanju homeostaze, zdravja, aktivnosti vsakodnevne življenja ter rasti in telesne dejavnosti. Glede na novejša raziskovalna spoznanja o zdravstvenih posledicah prenizke energijske razpoložljivosti (*angl.* low energy availability, LEA) je energijsko pomanjkanje patofiziološko ozadje RED-S kot podaljšanja kliničnega sindroma, ki je bil sprva poznan kot "ženska atletska triada" (22,23). EA izračunamo kot EI minus poraba energije pri vadbi glede na telesno maso brez maščob (*angl.* fat free mass, FFM) pri zdravih posameznikih. Vrednosti EA, ki zadostujejo fiziološkim potrebam posameznika, naj bi bile vsaj 45 kcal/kg FFM/dan ali več (23). V območju EA < 45 kcal/kg FFM/dan se z zniževanjem EA povečuje ogroženost za pojav kliničnih znakov in simptomov RED-S. Ta naj bi se razlikovala glede na spol, saj naj bi bil pri moških prag LEA nekoliko nižji. Kljub temu pa danes dogovorno za oba spola velja, da je klinično pomemben prag LEA < 30 kcal/kg FFM/dan, ki naj

bi tudi v grobem ustrezal povprečni porabi energije za bazalno presnovo (23,24). Raziskav o pragu LEA pri kroničnih bolnikih, ki imajo lahko spremenjeno hitrost bazalne presnove, še nimamo. Prav tako niso raziskane morebitne posledice dolgoročne LEA na presnovo in fiziološke posledice pri zdravljenju debelosti zaradi omejenega energijskega vnosa ob hkratni povišani telesni dejavnosti (25).

Ko se EI zniža v območje LEA, se aktivira simpatični živčni sistem in sprožijo se motnje uravnavanja osi hipotalamus-hipofiza, kar povzroči številne nevroendokrine spremembe, ki so usmerjene v vzdrževanje energije za najbolj pomembne telesne funkcije (26). Poudariti moramo tudi, da so pri razvoju RED-S medsebojno povezane številne hormonske in druge fiziološke spremembe (27). Pri športnikih z dolgotrajno LEA zaradi podhranjenosti pogosto pride do razvoja bolezenskih stanj zaradi pomanjkanja hranil (na primer različnih oblik anemije), kronične utrujenosti, povečanega tveganja okužb in različnih bolezni (22,23). Hormonsko in presnovno neravnovesje, ki ga povzroča sindrom RED-S, ter pogosto hkraten premajhen vnos ogljikovih hidratov vodita do manj učinkovite presnove glukoze, mobilizacije maščobnih zalog in njihovo spremenjeno presnovo, upočasnitev presnove, upočasnitev sinteze beljakovin in zmanjšanje proizvodnje ravnega hormona. Motena presnova maščob vodi v razvoj dislipidemije in endotelne disfunkcije ter s tem v dolgoročno povečano tveganje srčno-žilnih bolezni (28). Zaradi motenj v osi hipotalamus-hipofiza pride do sprememb v delovanju ščitnice, hormonov, ki uravnavajo tek (znižanje koncentracije leptina, povišanje koncentracije grelina, peptida YY, adiponektina), zmanjšanja koncentracije inzulina in inzulinu podobnega ravnega dejavnika 1, spremenjenega izločanja ravnega hormona ter zvišane koncentracije kortizola in manjšega izločanja spolnih hormonov pri moških in ženskah (23,25). Endokrine spremembe neposredno vplivajo na uravnavanje porabe energije v telesu ter seveda tudi na energijsko presnovo v osrednjem živčnem sistemu, maščevju in skeletnih mišicah ter verjetno dolgoročno vplivajo tudi na delovanje mitohondrijev (29,30). LEA pogosto spremljajo motnje hranjenja in depresija, neredko pa so ta stanja tudi vzrok njenega nastanka (22).

V zadnjih letih navajajo podatek, da je razširjenost (prevalenca) RED-S med rekreativnimi športniki več kot 10 % (31,32). Verjetno so številke le vrh ledene gore raznovrstnih zdravstvenih problemov, ki so tudi pri rekreativnih športnikih pogosto posledica ideala vitke linije in javnozdravstvene težnje po »idealnem« indeksu telesne mase. Zato se nespametno lotevajo kombinacije telesne vadbe in različnih diet. V raziskavah namreč ugotavljajo, da del redno vadečih rekreativnih športnikov namerno ali nenamerno energijskega vnosa ne prilagaja porabi, s čimer tvega razvoj LEA in sindroma RED-S (33). V večini primerov je LEA povezana z neko obliko neurejenega prehranjevanja, pogosto tudi z nerealnimi ocenami glede nizke skupne telesne maščobe, nezmožnostjo upoštevanja pravilne prehranske strategije zaradi skrajne predanosti telesni vadbi ali pomanjkljivega znanja o pravilni prehrani pri telesni dejavnosti.

Časovni potek normalizacije hormonske disfunkcije in patofizioloških posledic na zdravje zaradi LEA je slabo raziskan in ga verjetno določa posameznikovo presnovno zdravje (25). Učinki LEA so v veliki meri celo nasprotni zdravstveno ugodnim presnovnim mehanizmom telesne dejavnosti, ker organizem v stanju energijske podhranjenosti črpa telesne zaloge, kot sta mišično tkivo in maščobno tkivo. Izguba nemaščobne telesne mase tako dodatno pripomore k zdravstvenim težavam redno telesno dejavnih in zato pri prehransko ogroženih skupinah, kot so starostniki ali kronični bolniki, dodatno pogloblja njihovo presnovno krhkost.

ZAKLJUČEK

Da bi dosegli ugodne zdravstvene učinke telesne vadbe, moramo poskrbeti za ustrezen energijski vnos in primeren hranilni vnos glede na presnovne zahteve telesne dejavnosti in presnovne potrebe posameznika. Pri tem izhajamo iz splošnih javnozdravstvenih priporočil za prehrano in upoštevamo priporočila klinične prehrane – kamor sodi tudi športna prehrana – za specifične populacije in bolnike. Na ta način lahko dosežemo optimalne zdravstvene učinke telesne dejavnosti in se hkrati izognemo različnim zdravstvenim težavam, predvsem sindromu relativnega pomanjkanja energije v športu (RED-S). Ker je telesna dejavnost v kombinaciji z omejevanjem energijskega vnosa tudi sodobna terapevtska strategija uravnavanja telesne mase pri debelosti, moramo bolniku nuditi individualno naravnano klinično prehransko obravnavo, da bi se v čim večji meri izognili posledicam prenizke energijske razpoložljivosti (LEA) pri doseganju bolj zdrave telesne sestave.

LITERATURA

1. Knuttgen HG, Komi PV. Basic consideration for exercise. V: Komi PV, ed. *Strength and power in sport*. Oxford: Blackwell, 2003.
2. Slater J, McLay-Cooke R, Brown R, Black K. Female Recreational Exercisers at Risk for Low Energy Availability. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016;26:421–7.
3. McKinney J, Velghe J, Fee J, Isserow S, Drezner JA. Defining Athletes and Exercisers. *Am J Cardiol* 2019;123:532–5.
4. IOC consensus statement on sports nutrition 2010. *J Sports Sci* 2011;29 1:S3–S4.
5. Cialdella-Kam L, Kulpins D, Manore MM. Vegetarian, Gluten-Free, and Energy Restricted Diets in Female Athletes. *Sports (Basel)* 2016;4:50.
6. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59.
7. Scientific report - 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018. Dosegljivo na: 29.09.2022 na URL: <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report/>.
8. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17: 6–63.
9. WHO. 2020 Physical activity. Geneva, World Health Organization. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
10. Hargreaves M. Exercise physiology and metabolism. In: Burke L, Deakin L. *Clinical sports nutrition*. Sydney: McGraw-Hill, 2006.

11. McArdle, Katch FI, Katch WL. *Essentials of exercise physiology*. New York: Lippincott, 2000.
12. Karlsson J. In Muscle ATP, CP, and Lactate in Submaximal and Maximal Exercise. In: Pernow and Saltine: *Muscle Metabolism During Exercise*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1971;11: 383–93.
13. Wilmore JH CD. *Physiology of sport and exercise*. Human Kinetics, 2004.
14. van Baak MA. Physical activity and energy balance. *Public Health Nutr* 1999;2:335–9.
15. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993;265:E380–91.
16. Hodgetts V, Coppack SW, Frayn KN, Hockaday TD. Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise. *J Appl Physiol* 1991;71:445–51.
17. Jeukendrup AE. High-carbohydrate versus high-fat diets in endurance sports. *Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2003;51:17–23.
18. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 2000;29:373–86.
19. Wibom R, Hultman E, Johansson M, Mathew K, Constantin-Teodosiu D, Schantz PG. Adaptation of mitochondrial ATP production in human skeletal muscle to endurance training and detraining. *J Appl Physiol* 1992;73:2004–10.
20. Fujimoto T, Kempainen J, Kalliokoski KK, Nuutila P, Ito M, Knuuti J. Skeletal muscle glucose uptake response to exercise in trained and untrained men. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:777–83.
21. Melzer K, Kayser B, Saris WH, Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clin Nutr* 2005;24:885–95.
22. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med* 2014;48:491–7.
23. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, et al. International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2018 Update. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28:316–331.
24. Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy Availability in Athletics: Health, Performance, and Physique. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019;29:152–64.
25. Areta JL, Taylor HL, Koehler K. Low energy availability: history, definition and evidence of its endocrine, metabolic and physiological effects in prospective studies in females and males. *Eur J Appl Physiol* 2021;121:1–21.
26. Dipl K, Kraemer RR, Constantini NW, Hackney AC. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones* 2021;20:35–47.
27. Elliott-Sale KJ, Tenforde AS, Parziale AL, Holtzman B, Ackerman KE. Endocrine Effects of Relative Energy Deficiency in Sport. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28:335–49.
28. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, Hirschberg AL. Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1354–9.
29. Lanni A, Moreno M, Goglia F Mitochondrial actions of thyroid hormone. V: Terjung R (ed) *Comprehensive physiology*. Hoboken: Wiley, 2016. pp.1591–607.
30. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94:355–82.
31. Black K, Slater J, Brown RC, Cook R. Low energy availability, plasma lipids, and hormonal profiles of recreational athletes. *J Strength Cond Res* 2018;32:2816–24.
32. Zaletelj A. Prehranjevalne navade in prevalenca sindroma relativnega energijskega pomanjkanja (RED-S) med rekreativnimi športniki. Prešernova naloga. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2020.
33. Birkenhead KL, Slater G. A review of factors influencing athletes' food choices. *Sports Med* 2015;45:1511–22.



ENDOKRINOLOGIJA

3/

ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ ZARADI ZDRAVIL

DRUG-INDUCED ADRENAL INSUFFICIENCY

TOMAŽ KOCJAN

IZVLEČEK

Zdravila so pomemben vzrok odpovedi nadledvičnih žlez. Najpogostejše jo povzročijo glukokortikoidi. Način dajanja, odmerki, trajanje zdravljenja z glukokortikoidi ali osnovna bolezen, ko lahko razvoj odpovedi nadledvičnih žlez z gotovostjo izključimo, ne obstajajo, čeprav višji odmerki in daljše trajanje zdravljenja nedvomno pomenita najvišje tveganje, peroralno in parenteralno dajanje pa sta bolj škodljivi kot lokalno. Po kroničnem zdravljenju glukokortikoida ukinjamo postopno, sprva hitro, kasneje počasi. Zaviralci nadzornih točk, ki jih z uspehom uporabljamo v imunoterapiji raka, redko povzročijo hipofizitis ali adrenalitis s posledično odpovedjo nadledvičnih žlez. Odpoved nadledvičnih žlez je malo znan zaplet kroničnega zdravljenja z opiodi in je tudi posledica zdravljenja z adrenostatiki, adrenolitiki, induktorji jetrnih encimov in nekaterimi drugimi zdravili. Klinična prepoznavna odpovedi nadledvičnih žlez zaradi zdravil je težavna, saj so njeni simptomi nespecifični in se pogosto prekrivajo s simptomi osnovne bolezni ali z neželenimi učinki zdravil. Delovanje nadledvičnih žlez zato pogosto preverjamo z določitvijo bazalnega kortizola ali s hitrim ACTH testom. Po potrebi uvedemo nadomestno zdravljenje in bolnike opremimo z glukokortikoidno kartico. V nujnih stanjih za dajanje stresnih odmerkov hidrokortizona zadošča že klinični sum na odpoved nadledvičnih žlez, da bi preprečili razvoj addisonске krize, ki je življenje ogrožajoče stanje.

Ključne besede: addisonska kriza, glukokortikoidi, nadledvične žleze, opiodi, zaviralci nadzornih točk.

ABSTRACT

Medications are an important cause of adrenal insufficiency, which is mostly caused by glucocorticoids. There is no administration form, dosing, treatment duration, or underlying disease for which adrenal insufficiency can be excluded with certainty, although higher dose and longer use give the highest risk, and oral and parenteral application is more harmful than topical. After chronic treatment, glucocorticoids should be discontinued gradually. Checkpoint inhibitors, which are used with success in cancer immunotherapy, rarely cause hypophysitis or adrenalitis with subsequent adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency is a little-known complication of chronic opioid therapy, and also a consequence of treatment with adrenostatics, adrenolytics, liver enzyme inducers, and some other drugs. Clinical recognition of drug-induced adrenal insufficiency is difficult because its symptoms are non-specific and

often overlap with symptoms of the underlying disease or drug-related adverse events. Adrenal function should be therefore checked frequently by determining basal cortisol or with short Synacthen test. Replacement therapy should be introduced when needed and patients should be equipped with a glucocorticoid card. In emergency situations, the clinical suspicion of an adrenal insufficiency is sufficient to administer stress doses of hydrocortisone to prevent the development of an adrenal crisis, which is a life-threatening condition.

Keywords: adrenal crisis, adrenals, checkpoint inhibitors, glucocorticoids, opioids.

UVOD

Že od sredine prejšnjega stoletja, ko so glukokortikoidi prišli v klinično rabo, je znano, da so zdravila pomemben vzrok odpovedi nadledvičnih žlez. Glukokortikoidi so še vedno zelo razširjeni, pojavljajo pa se tudi nove učinkovine za zdravljenje kroničnih vnetnih, imunskih in rakavih bolezni, ki lahko povzročijo odpoved nadledvičnih žlez (Tabela 1) (1–3).

Tabela 1. Zdravila, ki povzročajo odpoved nadledvičnih žlez (prirejeno po (1–3)).

Zdravilo	Mehanizem
glukokortikoidi	zavora osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice
zaviralci nadzornih točk	hipofizitis, (adrenatitis)
opioidi	zavora izločanja kortikoliberina (CRH)
adrenostatiki (metirapon, ketokonazol, etomidat)	zavora sinteze kortizola
abirateron (zdravljenje raka prostate)	zavora sinteze kortizola
adrenolitiki (mitotan)	uničenje skorje nadledvičnih žlez
mifepriston, relakolirant	antagonista glukokortikoidnih receptorjev
rifampicin, fenitoin, fenobarbital	indukcija encimov za presnovo kortizola
interferon alfa	hipofizitis
antikoagulant, zaviralci tirozinske kinaze	krvavitev v nadledvični žlezi
klorpromazin, imipramin	zavora genskega prepisa

Po podatkih ameriške Agencije za hrano in zdravila (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) se je število poročil o odpovedi nadledvičnih žlez zaradi zdravil v zadnjih dveh desetletjih eksponentno povečalo. Več kot polovico primerov so namreč zabeležili v letih 2015–2020, zagotovo tudi zaradi vse večje osveščenosti predpisovalcev. Naglo narašča poročanje o odpovedi nadledvičnih žlez zaradi zdravljenja z zaviralci nadzornih točk (4). Izpostaviti moramo tudi opioide, za katere je malo znano, da lahko zavrejo os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice (5).

KLINIČNA SLIKA

Vsako odpoved nadledvičnih žlez moramo čimprej prepoznati in jo ustrezno zdraviti, ker se lahko zaplete z addisonsko krizo, ki je življenje ogrožajoče stanje. Najpogostejše krizo sproži okužba, zlasti gastroenteritis, redkeje kirurški poseg, napor, poškodba ali duševni pretres, lahko pa tudi opustitev ali neustrezna prilagoditev nadomestnega zdravljenja pri bolniku z že znano odpovedjo nadledvičnih žlez. Najpomembnejši napovednik krize je prebolela epizoda v preteklosti (6,7).

O addisonski krizi lahko govorimo, če gre za prizadetega bolnika, ki ima vsaj dva od naslednjih kliničnih simptomov in znakov oziroma laboratorijskih najdb:

- hipotenzija (sistolični krvni tlak < 100 mm Hg);
- slabost ali bruhanje;
- huda utrujenost;
- povišana telesna temperatura;
- somnolenca;
- hiponatremija (< 132 mmol/l) ali hiperkalemija;
- hipoglikemija.

Obvezno dodatno diagnostično merilo je klinično izboljšanje po parenteralnem dajanju hidrokortizona (6). Na 100 bolnikov-let doživi addisonsko krizo 5–10 bolnikov z odpovedjo nadledvičnih žlez, od katerih eden umre. Večino smrti lahko s pravočasnim in pravilnim ukrepanjem preprečimo (7).

V praksi je prepoznava odpovedi nadledvičnih žlez zaradi zdravil klinični izziv za vsakega zdravnika, ki predpisuje ta zdravila, saj so njeni simptomi nespecifični (Tabela 2) (1,8). Poleg tega se pogosto prekrivajo s simptomi osnovne bolezni ali z neželenimi učinki zdravil (4). Klinična slika je bolj izrazita pri prizadetosti nadledvičnih žlez (primarna odpoved), ko je poleg pomanjkanja glukokortikoidov kot pri centralni prizadetosti (sekundarna odpoved) prisotno tudi pomanjkanje mineralokortikoidov (1,8).

Tabela 2. Simptomi in znaki kronične odpovedi nadledvičnih žlez (prirejeno po (1,8))

Simptom/znak	Razširjenost (%)
utrujenost, pomanjkanje energije	100
izguba teka in hujšanje	100
bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje(*)	92
bolečine v mišicah in sklepih	6–13
omotica	12
hiperpigmentacije*	94
bleda koža, mamile**	–
hipotenzija, ortostaza, dehidracija(*)	88–94
povišana telesna temperatura	–
manjša poraščenost (ženske)	–
anemija, limfocitoza, eozinofilija	–
hiponatremija	88
hiperkalemija*	64
hipoglikemija	–

Legenda: (*) – bolj izraženo pri primarni odpovedi; * – primarna odpoved; ** – sekundarna odpoved, + – prevalenca; – ni podatka.

GLUKOKORTIKOIDI

Glukokortikoidi so med najpogostejše predpisanimi protivnetnimi zdravili v svetovnem merilu, saj jih kronično uporablja 1–3 % populacije, zlasti starejši. So najpogostejši vzrok (sekundarne) odpovedi nadledvičnih žlez nasploh (4). Med seboj se razlikujejo. Sintetični pripravki so močnejši in delujejo dlje kot hidrokortizon (kortizol) (Tabela 3) (9).

Tabela 3. Primerjava tipičnih glukokortikoidov (prirejeno po (9)).

	Ekvivalentni odmerek (mg)	Glukokortikoidni učinek	Delovanje (ure)
hidrokortizon (kortizol)	20	1	8–12
metilprednizolon	4	5	18–36
deksametazon	0,75	30	36–54

Po podatkih metaanalize je absolutno tveganje za odpoved nadledvičnih žlez po ukinitvi peroralnih glukokortikoidov 48,7 % (10). Način dajanja, odmerek zdravila, trajanje zdravljenja ali osnovna bolezen, ko lahko razvoj odpovedi nadledvičnih žlez z gotovostjo izključimo, ne obstajajo, čeprav višji odmerek in daljše trajanje zdravljenja nedvomno pomenita največje tveganje, peroralno in parenteralno dajanje pa sta bolj škodljivi kot lokalno (10,11). Prag za testiranje (in nujno nadomestno zdravljenje) bolnikov, ki so se zdravili z glukokortikoidi, naj bo zaradi suma na odpoved nadledvičnih žlez nizek, zlasti če imajo bolniki po ukinitvi nespecifične simptome. Cushingoidni izgled bolnika, ki se zdravi z glukokortikoidi, je praktično diagnostičen za odpoved nadledvičnih žlez (10,12).

Strokovnjaki poudarjajo tudi, da lahko koncept o maloverjetni zavori hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi po manj kot tritedenskem zdravljenju z glukokortikoidi morda uporabimo za ambulantne bolnike, za kritično bolne pa ne (12,13). V okviru randomizirane raziskave so odpoved nadledvičnih žlez npr. dokazali pri 9 % bolnikov z akutnim poslabšanjem KOPB, ki so pred mesecem dni kratkotrajno prejeli ekvivalent metilprednizolona 32 mg per os, pri čemer med 5- ali 14-dnevnim zdravljenjem ni bilo razlik (14). Med bolniki torej obstajajo velike razlike glede občutljivosti na glukokortikoide, zato je po njihovi ukinitvi vedno potrebna previdnost. Pri bolniku s patološkim izvidom testiranja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice bo namreč v stresni situaciji lahko prišlo do razvoja klinično pomembne odpovedi nadledvičnih žlez, zato ga je na to možnost potrebno opozoriti (10,12).

Ukinjanje glukokortikoidov

Nenadno prenehanje zdravljenja z glukokortikoidi ali hitro znižanje odmerka lahko povzroči simptome odpovedi nadledvičnih žlez in/ali relaps osnovne bolezni, zato jih načelno ukinjamo postopno, kar prispeva tudi k postopnemu popravljanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice (12,13). Izjema so bolniki, ki so glukokortikoide jemali manj kot dva tedna, pa še v teh primerih se lahko pri starejših, slabotnih ali hudo bolnih odločimo drugače (11). Smernic za ukinjanje glukokortikoidov zaenkrat ni, je pa na voljo ekspertno priporočilo (Tabela 4) (15).

Tabela 4. Hitrost ukinjanja glede na trenutni odmerek metilprednizolona (prirejeno po (15)).

Dnevni odmerek ≥ 16 mg	Dnevni odmerek 8–16 mg	Dnevni odmerek 4–8 mg
<i>hitreje</i>	<i>srednje hitro</i>	<i>počasi</i>
zmanjšamo za 8 mg/teden ali 30–50 % na 2–4 tedne	zmanjšamo za 2–4 mg na 1–2 tedna	zmanjšamo za 1–2 mg na 1–2 tedna

Med ukinjanjem sistemskega glukokortikoida moramo pri bolnikih aktivno iskati znake odpovedi nadledvičnih žlez in poslabšanja osnovne bolezni ter po potrebi ukinjanje odložiti oziroma vsaj upočasniti (11,15).

Diagnosticiranje odpovedi nadledvičnih žlez

Med kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice ni smiselno preverjati, pač pa v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved nadledvičnih žlez (1). O ukinitvi sistemskega glukokortikoida razmišljamo, ko bolnik

prejema le še 4 mg metilprednizolona dnevno in predvidevamo, da takšnega zdravljenja zaradi umiritve osnovne bolezni ne bo več potreboval. Nekateri avtorji predlagajo že ob takšnem odmerku metilprednizolona določitev bazalnega kortizola ob 8h zjutraj pred zaužitjem naslednjega odmerka. Tak postopek je relativno enostaven, moramo pa vedeti, da se mejne vrednosti, s katerimi izključimo odpoved nadledvičnih žlez, precej razlikujejo in se gibljejo med 350 nmol/l in 500 nmol/l, odvisno od uporabljene metode za določitev kortizola. Odpoved nadledvičnih žlez lahko potrdimo, če je vrednost kortizola < 100 nmol/l (11). Če je kortizol v sivem območju, moramo opraviti hitri ACTH test. Pri nas se je uveljavil test z 1 μ g ACTH (*angl.* adrenocorticotrophic hormone) intravensko in z določitvijo kortizola po 30 minutah. Če je ta vrednost v bazalnih razmerah > 500 nmol/l, odpoved nadledvičnih žlez izključimo (16).

Ker metilprednizolon deluje do 36 ur, lahko moti določanje kortizola v serumu, zato v idealnih pogojih pred odvzemom krvi bolnika najprej prevedemo na vzdrževalni odmerek hidrokortizona 15 mg zjutraj po vstajanju in po manjšem obroku ter 5 mg 6–7 ur po prvem odmerku (11). Bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vedno vzame šele po odvzemu krvi. S hidrokortizonom bolnik nadaljuje vse do ugodnega izvida. Testiranje po potrebi ponavljamo na 3–6 mesecev. Ko se delovanje osi postopno popravlja, najprej opuščamo popoldanski odmerek hidrokortizona, nazadnje pa zmanjšamo in opustimo še jutranjega. Včasih potrebuje bolnik hidrokortizon dlje, kot kažejo laboratorijski izvidi, saj med zdravljenjem z glukokortikoidi lahko pride do razvoja duševne in telesne odvisnosti, kar imenujemo tudi sindrom odtegnitve glukokortikoidov (9,10,12).

Ukrepanje v stresu

Vse bolnike z odpovedjo nadledvičnih žlez (ali z visokim sumom na to stanje) opozorimo na možnost razvoja addisonske krize v stresni situaciji in jih opremimo z glukokortikoidno kartico, ki naj jo imajo vedno pri sebi in jo pokažejo na urgenci (Slika 1) (17).

**IMPORTANT
MEDICAL
INFO**



**THIS PATIENT NEEDS DAILY REPLACEMENT
THERAPY WITH GLUCOCORTICOIDS**

In case of serious illness, trauma, vomiting
or diarrhea, Hydrocortisone 100 mg iv/im and
iv saline infusion should be administered
WITHOUT DELAY.

Name

Date of birth

European Society of Endocrinology

**POMEMBNO
ZDRAVNIŠKO
OBVESTILO**



Triažna stopnja: **RDEČA**

**BOLNIK POTREBUJE NADOMEŠČANJE Z
GLUKOKORTIKOIDI**

V primeru hujše bolezni, poškodbe,
če bruha ali ima drisko, naj bolnik TAKOJ
prejme Hydrocortisone 100 mg iv/im (ali
drug pripravek glukokortikoida v primerljivem
odmerku) in infuzijo fiziološke raztopine,
da preprečimo smrtno nevarno
ADRENALNO KRIZO.

Združenje endokrinologov Slovenije

Slika 1. Kartica za bolnike, ki potrebujejo glukokortikoidno kritje (17).

Bolnika in njegove svojce posebej opozorimo na ukrepanje v stresnih razmerah, kot so različne okužbe ali manjši kirurški posegi v lokalni anesteziji, ko moramo odmerek hidrokortizona prehodno podvojiti ali celo potrojiti (6). Če glukokortikoida bolniki ne morejo zaužiti per os zaradi bruhanja, je potrebno parenteralno dajanje 100 mg hidrokortizona v bolusu, v primeru dodatnega poslabšanja pa hidrokortizon do 200 mg dnevno v kontinuirani infuziji 5-odstotne glukoze v fiziološki raztopini. Enako ukrepamo pri večjih kirurških posegih v splošni anesteziji in med porodom. Tudi pred zahtevnejšimi diagnostičnimi preiskavami, kot je endoskopija zgornjih ali spodnjih prebavil, mora bolnik dobiti bolus 50–100 mg hidrokortizona intramuskularno (i.m.) ali intravensko (i.v.) (1,6,8).

Pri večini bolnikov lahko po zdravljenju z glukokortikoidi pričakujemo, da se bo delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice popravilo v nekaj tednih ali mesecih, čeprav se včasih popravi šele v letu ali dveh po njihovi ukinitvi (11).

ZAVIRALCI NADZORNIH TOČK

Zaviralci nadzornih točk so nova vrsta zelo uspešne imunoterapije za različne vrste raka, ki imajo številne imunske pogojene neželene učinke. Citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4) in receptor programirane celične smrti PD-1 (*angl.* programmed cell death protein 1) oziroma njegov ligand PD-L1 (*angl.* programmed death-ligand 1) delujejo kot imunske nadzorne točke, ki zmanjšajo aktivacijo in proliferacijo limfocitov T. To je sicer ključno za vzdrževanje imunske tolerance proti lastnim antigenom, hkrati pa nekaterim tumorskim celicam omogoči, da se izognejo imunskemu nadzoru. Zaviralci nadzornih točk blokirajo te proteine, kar ojača imunski odgovor proti tumorskim celicam ter hkrati povzroči tudi nespecifično aktivacijo avtoimunskih in vnetnih procesov, ki lahko škodijo praktično vsem organskim sistemom (18).

Redka, a potencialno življenje ogrožajoča zapleta zdravljenja z zaviralci nadzornih točk, ki ju klinično težko prepoznamo, sta hipofizitis in adrenalitis (19–21).

Hipofizitis je vnetje hipofize in/ali hipofiznega peclja, ki se običajno kaže kot hipopituitarizem in povečanje hipofize zaradi različnih vzrokov. Večinoma gre za avtoimunski limfocitni hipofizitis, redkeje se bolezen pojavi zaradi tumorja, sistemskega vzroka (Langerhansova histiocitoza, sarkoidoza, tuberkuloza, z IgG4 povezana bolezen) ali zaradi zdravil (interferon α) (22). Točna patogeneza hipofizitisa zaradi zaviralcev nadzornih točk ni znana, verjetno pa pride zaradi blokade CTLA-4 na hipofiznih celicah do preobčutljivostne reakcije tipa 2 in preobčutljivostne reakcije tipa 4. Izražanja PD-1 in PD-L1 na hipofiznih celicah zaenkrat niso dokazali (20). Skladno s temi podatki je pojavnost hipofizitisa pri kombiniranem zdravljenju 9–11 %, 4 % z zaviralci CTLA-4 (ipilimumab) in le 1 % z zaviralci PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) oziroma PD-1L (avelumab) (23).

Hipofizitis se običajno pojavi v prvih štirih mesecih po uvedbi zdravljenja z zaviralcem nadzornih točk oziroma med prvimi štirimi odmerki, v povprečju pa po 9 tednih. Najbolj pogoste začetne težave so glavobol, utrujenost, slabost, nizek krvni tlak, amenoreja in erektilna disfunkcija. Motnje vida so redke. Najpogostejša manifestacija je sekundarna odpoved nadledvičnih žlez zaradi pomanjkanja ACTH. Manj pogosto so prizadeti drugi hormoni adenohipofize, predvsem tirotropin (TSH), folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), medtem ko je diabetes insipidus bistveno redkejši kot pri limfocitnem hipofizitisu (18,20).

Magnetnoresonančno slikanje (MRI) lahko že pred kliničnimi simptomi in znaki pokaže blago do zmerno povečanje hipofize, zadebelitev hipofiznega peclja, heterogeno obarvanje hipofize po kontrastu ali povsem normalen izvid. Pritisk na vidne poti je redek. Po umiritvi vnetja ostane zmanjšana hipofiza ali prazno turško sedlo. Insuficienca osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice je večinoma trajna, več možnosti je, da se popravi os hipotalamus-hipofiza-ščitnica in os hipotalamus-hipofiza-gonade (19,20,22).

V večini primerov zadošča nadomestno zdravljenje s fiziološkimi odmerki hidrokortizona. Imunoterapijo ukinemo le, če ima bolnik izrazito klinično sliko, npr. kompresijske simptome, kot so nevzdržen glavobol in izpadi v vidnem polju. V takšnih primerih uporabimo raje visoke odmerke glukokortikoida, običajno metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg telesne teže, ki ga damo tudi, če za to obstaja indikacija s strani drugega prizadetega organskega sistema (19,20,24). Bolnike v addisonski krizi ali s hudo hiponatremijo zdravimo z visokimi odmerki hidrokortizona in s tekočinami po običajnih smernicah. Nadomeščamo tudi vse ostale manjkajoče hormone. Kontrolno hormonsko testiranje ponavljamo na 3–6 mesecev (25).

Pojavnost primarne odpovedi nadledvičnic zaradi adrenalitisa s posledično destrukcijo žlez je približno 1 % in večinoma nastane po približno desetih tednih zdravljenja s kombinacijo zaviralcev nadzornih točk (18,21). Nadomestno zdravljenje je enako kot pri drugih vzrokih primarne odpovedi nadledvičnih žlez (26). Redek zaplet najbolj ogroža starejše moške bolnike (21). Drugih prognostičnih dejavnikov, ki bi napovedali pojav hipofizitisa in adrenalitisa (ali druge endokrine motnje), zaenkrat ne poznamo, zato priporočajo natančno spremljanje. Že pred uvedbo zdravljenja z zaviralci CTLA-4 ali s kombinacijo zaviralcev nadzornih točk moramo opraviti osnovno testiranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice (bazalni kortizol ob 8. uri, opcijsko ACTH), kot tudi osi hipofiza-ščitnica (TSH, prosti tiroksin (pT4)). Hormonske parametre naj bi spremljali v prvih šestih mesecih vsaj enkrat mesečno, nato na tri mesece v drugi polovici leta, kasneje pa na 6–12 mesecev (24). Bazalno določanje vrednosti jutranjega kortizola z namenom presejanja je enostavno in poceni, a še ni v širši rabi. Poleg tega so odvzemi krvi v klinični praksi pogosto zunaj priporočenega časovnega okna med 6. in 10. uro in zato neuporabni (27). Pred uvedbo zaviralcev PD-1 oz. PD-L1 in po njej rutinskega testiranja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice ne svetujemo (24).

OPIOIDI

Uporaba opioidov se nenehno povečuje. Trenutno jih kronično jemlje že 3–4 % odraslih Američanov (5). Dobro vemo, da opioidi povzročajo zaprtje, slabost in sedacijo, bistveno manj pa je razširjeno poznavanje njihovih škodljivih učinkov na endokrini sistem, kjer prednjači predvsem visoka razširjenost moškega hipogonadizma (63 %). Poleg tega so v nedavni metaanalizi pri približno petini bolnikov na kroničnem zdravljenju z opioidi ugotovili tudi zavoro osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnice (28). Podatki o kliničnih posledicah odpovedi nadledvičnih žlez v tej skupini bolnikov so zaenkrat zelo omejeni, a obstajajo poročila o adisonski krizi (29). Bolniki s kronično bolečino, ki se zdravijo z opioidi, zaradi katerih je prišlo do odpovedi nadledvičnih žlez, so imeli po uvedbi nadomestnega zdravljenja s hidrokortizonom več energije in manj bolečin (30).

Smernic za ukrepanje zaenkrat ni, strokovnjaki pa svetujejo ukinitve opioidov, če je to mogoče, in uvedbo nadomestnega zdravljenja z glukokortikoidi (5).

LITERATURA

1. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primer* 2021;7:19.
2. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2328–39.
3. Bornstein SR, Bornstein TD, Andoniadou CL. Novel medications inducing adrenal insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:561–2.
4. Raschi E, Fusaroli M, Massari F, Mollica V, Repaci A, Ardizzoni A, et al. The Changing Face of Drug-induced Adrenal Insufficiency in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e3107–14.
5. Donegan D, Bancos I. Opioid-Induced Adrenal Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2018;93:937–44.
6. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R115–124.
7. Amrein K, Martucci G, Hahner S. Understanding adrenal crisis. *Intensive Care Med* 2018;44:652–5.
8. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152–67.
9. Nicolaides NC, Pavlaki AN, Maria Alexandra MA, Chrousos GP. Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Oct 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279156/>.
10. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171–80.
11. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021;374:n1380.
12. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013;24:714–20.

13. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46:2284–96.
14. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol* 2015;173:19–27.
15. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:871–81.
16. Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2726–9.
17. Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kämpe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. *Eur J Intern Med* 2015;26:75–6.
18. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
19. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:331–9.
20. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:195–207.
21. Lu D, Yao J, Yuan G, Gao Y, Zhang J, Guo X. Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS. *J Endocrinol Invest* 2022;45:2131–7.
22. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R151–63.
23. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res* 2019;51:145–56.
24. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, et al. The Current Understanding of the Endocrine Effects From Immune Checkpoint Inhibitors and Recommendations for Management. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk021.
25. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888–921.
26. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881–93.
27. Druce I, Tawagi K, Shaw JLV, Ibrahim A, Lochnan H, Ong M. Routine Screening for Central and Primary Adrenal Insufficiency during Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy: An Endocrinology Perspective for Oncologists. *Curr Oncol* 2022;29:4665–77.
28. de Vries F, Bruin M, Lobatto DJ, Dekkers OM, Schoones JW, van Furth WR, et al. Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgz022.
29. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215–22.
30. Nenke MA, Haylock CL, Rankin W, Inder WJ, Gagliardi L, Eldridge C, et al. Low-dose hydrocortisone replacement improves wellbeing and pain tolerance in chronic pain patients with opioid-induced hypocortisolemic responses. A pilot randomized, placebo-controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2015;56:157–67.

UČINKI ZDRAVLJENJA Z RADIOAKTIVNIM JODOM

THE EFFECTS OF RADIOIODINE THERAPY

EDVARD PIRNAT

IZVLEČEK

Izotop joda ^{131}I že več kot 80 let uporabljamo za zdravljenje različnih bolezni ščitnice. Oddaja žarke beta, ki imajo v tkivu doseg približno 1 mm. Zdravljenje omogoča, da aktivne ščitnične celice prenašajo jodid iz seruma v celico proti elektrokemijskemu gradientu. Sevanje poškoduje celice, zaustavi sintezo hormonov in moti celično razmnoževanje. Končna posledica je celična smrt. Indikaciji za zdravljenje z ^{131}I sta bazedovka in avtonomno tkivo v ščitnici. Z zdravljenjem želimo odpraviti hipertirozo in evtirotično nodozno golšo, saj z ^{131}I zmanjšamo volumen ščitnice. Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z ^{131}I sta nosečnost in dojenje. Aktivnost ^{131}I , ki jo bomo uporabili, določimo na podlagi volumna ščitnice oziroma avtonomnega tkiva. Bolniki z bazedovko prejmejo 555–925 MBq ^{131}I , bolniki z avtonomnim tkivom 555–1100 MBq ^{131}I , bolniki z evtirotično nodozno golšo pa 925–1100 MBq ^{131}I . Uspešnost zdravljenja z enim odmerkom ^{131}I pri bazedovki in avtonomiji v ščitnici je približno 90 %. Neželeni učinki zdravljenja z ^{131}I so redki. V prvih tednih po dajanju se lahko pojavi bolečina v področju ščitnice in prehodno, čeprav zelo redko, se lahko poveša raven ščitničnih hormonov in poveča volumen ščitnice. Ščitnična orbitopatija se ob ustreznih zaščitni s kortikosteroidi po zdravljenju z ^{131}I ne poslabša. Pri bolnikih z avtonomijo v ščitnici se lahko po dajanju ^{131}I v nekaj odstotkih na novo razvije bazedovka. Dolgoročni neželeni učinek je hipotiroza, ki se ji praktično ni mogoče izogniti. Pojavnost karcinomov pri bolnikih, zdravljenih z ^{131}I , ni bolj pogosta kot v splošni populaciji. Po dajanju ^{131}I niso opazili škodljivih učinkov na plodnost in teratogenih učinkov pri kasnejši nosečnosti. Uporaba ^{131}I je eleganten, učinkovit in varen način zdravljenja nekaterih benignih bolezni ščitnice.

Ključne besede: zdravljenje z ^{131}I , ščitnica, bazedovka, avtonomno tkivo, nodozna golša.

ABSTRACT

^{131}I has been used for more than 80 years to treat various thyroid diseases. ^{131}I emits beta rays that have a range of about 1 mm in tissue. Treatment enables the ability of active thyroid cells to transport iodide from serum into the cell against an electrochemical gradient. Radiation causes cell damage, the ability to synthesize hormones ceases, and reproduction is disrupted. The final result is cell death. Indications for treatment with ^{131}I are: Graves' disease and autonomous tissue in the thyroid gland, in which we want to eliminate hyperthyroidism.

dism, and multinodular nontoxic goiter, in which we want to reduce the volume of the thyroid gland with ^{131}I . Absolute contraindications for ^{131}I treatments are pregnancy and breastfeeding. The activity of ^{131}I , which will be used, is determined based on the volume of the thyroid, or autonomous tissue. Patients with Graves' disease receive between 555 and 925 MBq ^{131}I , and those with autonomic tissue between 555 and 1100 MBq ^{131}I . Patients with multinodular nontoxic goiter between 925 and 1100 MBq. The success rate of treatment with a single dose of ^{131}I in Graves' disease and thyroid autonomy is around 90%. Side effects of ^{131}I treatment are rare. In the first weeks after application, pain may occur in the thyroid area, transiently, very rarely, the level of thyroid hormones may increase and the volume of the thyroid gland may increase. Graves' orbitopathy does not worsen with adequate protection with corticosteroids after ^{131}I . In patients with thyroid autonomy, after the application of ^{131}I Graves' disease may develop in a few percent. A long-term side effect is hypothyroidism, which is practically impossible to avoid. The incidence of carcinomas in patients treated with ^{131}I is not increased relative to the population. No harmful effects on fertility and teratogenic effects in subsequent pregnancies were observed after ^{131}I administration. Application of ^{131}I is an elegant, effective and safe method of treatment in certain benign thyroid diseases.

Keywords: ^{131}I therapy, thyroid, Graves' disease, autonomous tissue, multinodular nontoxic goiter

UVOD

Izotope joda že več kot 80 let uporabljamo za zdravljenje bolezni ščitnice. Prvič sta radiojod za zdravljenje bolezni ščitnice uporabila Hertz in Roberts (Massachusetts General Hospital, ZDA) 31. marca 1941 pri bolnici s hipertirozo (1). Od takrat je radioaktivni jod prejelo že več deset milijonov bolnikov z boleznimi ščitnice. Danes za zdravljenje uporabljamo izotop ^{131}I , ki ima razpolovno dobo 8,02 dneva. Pri radioaktivnem razpadu oddaja žarke gama z energijo 364 keV in žarke beta z maksimalno energijo 0,807 MeV in povprečno energijo 0,192 MeV. Žarki beta imajo v tkivu povprečen doseg 0,4 mm in maksimalen doseg 3 mm (2). Zdravljenje temelji na sposobnosti aktivnih ščitničnih celic, da transportirajo jod iz seruma v celico proti elektrokemijskemu gradientu s pomočjo natrij-jodidnega simporterja (NIS). ^{131}I dajemo *per os* v obliki kapsul ali raztopine, izjemoma intravensko (2). Učinek žarkov beta žarkov na tkiva je neposreden (tj. okvara DNK) ali posreden s tvorbo prostih radikalov, ki reagirajo z drugimi molekulami (2). Končna posledica je prenehanje sinteze ščitničnih hormonov, nezmožnost celičnega razmnoževanja oziroma smrt celice ter fibroza in atrofija ščitničnega tkiva.

Indikacije za zdravljenje z ^{131}I so bazedovka, avtonomno tkivo ščitnice, velika nodozna golša pri bolnikih, ki niso primerni kandidati za kirurško zdravljenje (2), in dobro diferencirani karcinomi ščitnice po totalni kirurški odstranitvi ščitnice (3). Absolutni kontraindikaciji za zdravljenje z ^{131}I sta nosečnost in dojenje, relativne kontraindikacije pa zelo nizko ali odsotno kopičenje izotopa (^{123}I , $\text{Tc}99\text{m}$), huda hipertiroza in aktivna ščitnična orbitopatija (2,4). V prispevku obravnavamo učinke zdravljenja z ^{131}I pri benignih boleznih ščitnice.

Pred uporabo ^{131}I moramo opredeliti sposobnost ščitničnega tkiva, da ustrezno kopiči izotop. Opravimo scintigrafijo ščitnice z ^{123}I ali s $\text{Tc}99\text{m}$. Pri bolnicah v rodni dobi izključimo morebitno nosečnost. Bolnika natančno seznanimo s postopkom dajanja ^{131}I in z načeli varstva pred ionizirajočim sevanjem, podpisati pa mora tudi pisno soglasje za zdravljenje z ^{131}I . Pri

zdravljenju z radiojodom upoštevamo načelo, da mora biti obsevanost bolnika tako nizka, kot jo je razumno mogoče doseči, in da je sevalna obremenitev populacije, s katero pride v stik, čim manjša (4,5). Pri zdravljenju z radijodom aktivnost ^{131}I , ki ga bomo dali bolniku, določimo na podlagi volumna žleze oz. avtonomnega tkiva.

BAZEDOVKA

Bazedovka je avtoimunska bolezen ščitnice z značilno prisotnostjo protiteles proti receptorju TSH na membrani tirocitov (antiTSH R). Povečajo se sinteza in izločanje ščitničnih hormonov ter hipertrofija in hiperplazija tirocitov. Pojavijo se simptomi in znaki hipertiroze, pogosto tudi spremembe na zunanjih očesnih mišicah in tkivu v orbiti, t. i. ščitnična orbitopatija (ŠO). Prva izbira zdravljenja so tirostatiki, ki zmanjšajo sintezo ščitničnih hormonov. Zdravljenje z radiojodom je indicirano pri neuspešnem zdravljenju s tirostatiki, poslabšanju ŠO, neželenih učinkih ali alergijah na tirostatike, ponovitvah bolezni po tirostatičnem zdravljenju ter primotnjah srčnega ritma ali redkih življenje ogrožajočih zapletih bolezni. Cilj zdravljenja je odpraviti hipertirozo (6). Pri nas bolnikom z bazedovko, ki imajo volumen ščitnice do 30 ml, damo 555 MBq ^{131}I , pri volumnu 30–60 ml 740 MBq ^{131}I in pri volumnu, večjem od 60 ml, 925 MBq ^{131}I . Učinek zdravljenja ocenjujemo 6 mesecev po dajanju ^{131}I . Pri naštetih apliciranih aktivnostih je uspešnost zdravljenja po enem odmerku ^{131}I večja od 90 %, po dveh odmerkih ^{131}I pa 98 % (7). Ker tirostatiki zmanjšajo učinek zdravljenja z ^{131}I , jih moramo 5–7 dni pred dajanjem ^{131}I ukiniti (8). Dejavniki, ki neugodno vplivajo na uspešnost zdravljenja z ^{131}I pri bazedovki, so volumen ščitnice, bolnikova starost in stopnja hipertiroze pred dajanjem ^{131}I . Pri bolnikih z veliko ščitnico, ki so starejši in imajo višje vrednosti ščitničnih hormonov, je uspešnost zdravljenja slabša (7).

V klinični praksi se pogosto postavlja vprašanje, ali uporaba ^{131}I pri bolnikih z bazedovko poslabša hipertirozo. ^{131}I lahko varno uporabimo tudi pri bolnikih z visokimi vrednostmi ščitničnih hormonov, ker do poslabšanja hipertiroze pri veliki večini bolnikov z bazedovko ne pride. Ravni ščitničnih hormonov se statistično značilno znižajo že 5 dni po dajanju ^{131}I (9). Radiacijski tiroiditis po dajanju ^{131}I se pri bolnikih z bazedovko pojavi pri 1–5 % v prvih 10–14 dneh po dajanju. Bolnik ima bolečino v predelu ščitnice, ki je otekla in boleča na dotik. V serumu sta zvišani vrednosti sedimentacije in C-reaktivnega proteina. Zelo redko je potrebno zdravljenje s kortikosteroidi (10).

Bolnike z bazedovko in velikim tveganjem za razvoj ali poslabšanje ŠO po dajanju ^{131}I moramo ^{131}I zaščititi s kortikosteroidi (11). To so kadilci, bolniki z visokimi vrednostmi antiTSH R, hudo hipertirozo in že razvito ŠO. Pri nas bolniki z blago aktivno ŠO ob dajanju ^{131}I prvi, tretji in peti dan prejmejo metilprednizolon v odmerku 96 mg. Bolniki z zmerno izraženo aktivno ŠO prejmejo tritedensko zdravljenje z metilprednizolonom v začetnem odmerku 96 mg vsak drugi dan, ki ga vsak teden zmanjšamo za 32 mg. Bolniki z zelo hudo izraženo in aktivno ŠO prejmejo metilprednizolon intravensko v odmerku 500 mg na teden 1–2 meseca in nato še 250 mg na teden 1 mesec do kumulativnega odmerka 3000–5000 mg. Če bolniki z bazedovko in ŠO prejmejo ^{131}I pravočasno in imajo ob dajanju ^{131}I ustrezno zaščito s kortikosteroidi, do poslabšanja ŠO ne pride (12). Zelo pomemben ukrep je prenehanje kajenja.

Hipotiroza se zelo pogosto pojavi po zdravljenju bazedovke z radiojodom (13). Zgodnja hipotiroza, ki se razvije v prvem letu po dajanju ^{131}I , je odvisna od aplicirane aktivnosti ^{131}I oziroma prejetega odmerka sevanja. Kasneje se hipotiroza pojavlja pri 3–5 % bolnikov ne glede na

prejet odmerkek sevanja (13). Pri nas se zgodnja hipotiroza po zdravljenju bazedovke z ^{131}I pojavi v približno 70 %. Bolnike z bazedovko moramo v prvih šestih mesecih po aplikaciji ^{131}I spremljati klinično in laboratorijsko na 6–8 tednov. Tako lahko pravočasno zaznamo morebiten razvoj hipotiroze, ki jo moramo začeti zdraviti takoj.

AVTONOMNO TKIVO V ŠČITNICI

Lokalizirano, večžariščno in diseminirano avtonomno tkivo v ščitnici je posledica žariščne ali difuzne hiperplazije tirocitov, ki so funkcijsko neodvisni od TSH (14). Pri bolnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici se pogosto razvije subklinična hipertiroza (15). Bolniki kljub normalni koncentraciji prostih hormonov večkrat navajajo palpitacije, živčnost, slabo prenašanje vročine in znojenje, kar vpliva na kakovost življenja (15,16). Subklinična hipertiroza je povezana z večjim tveganjem atrijske fibrilacije (17) in ishemične bolezni srca (18,19), ki se dodatno poveča pri koncentraciji TSH $< 0,1$ mIU/l (19). Pri pomenopavznih ženskah, predvsem s koncentracijo TSH $< 0,1$ mIU/l (20), je povečano tveganje osteoporotičnih zlomov in glede na zadnje raziskave tudi tveganje demence pri starejših (21). Pri večjem vnosu joda s prehranskimi dopolnili, zdravili (amiodaron) in preiskavah CT z jodnim kontrastnim sredstvom lahko pride do manifestne hipertiroze (22,23). Pri odločanju glede zdravljenja avtonomnega tkiva v ščitnici z radijodom upoštevamo funkcijsko stanje žleze, pridružene bolezni in že prisotne dejavnike tveganja srčno-žilnih bolezni (23). Z radiojodnim zdravljenjem uničimo avtonomno tkivo in s tem vzpostavimo evtirozo (14). Bolnikom z diseminiranim avtonomnim tkivom ščitnice damo 555 MBq ^{131}I . Bolniki z lokaliziranim avtonomnim tkivom v ščitnici prejmejo 740–925 MBq ^{131}I , s čimer dosežemo normalno delovanje ščitnice v 3–12 mesecih po dajanju ^{131}I pri 75–95 % bolnikov (13). Pri nas je uspešnost zdravljenja z enim odmerkom ^{131}I pri bolnikih z avtonomnim tkivom ščitnice približno 90 %. Do poslabšanja hipertiroze tudi pri teh bolnikih navadno ne pride. Radiacijski tiroiditis se pojavi redko. Pri približno 5 % bolnikov se po zdravljenju hipertiroze zaradi avtonomnega tkiva z ^{131}I razvije bazedovka (25). Na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo opravili retrospektivno raziskavo na vzorcu 1551 bolnikov, ki so med januarjem 2013 in decembrom 2018 prejeli terapevtsko aktivnost ^{131}I zaradi avtonomnega tkiva ščitnice. Vsi bolniki so imeli pred dajanjem ^{131}I negativna protitelesa antiTSH R. Zdravljenje je bilo uspešno pri 84,5 % bolnikov. 73,8 % bolnikov je imelo normalno delovanje ščitnice, 10,7 % bolnikov pa hipotirozo, ki je pri 4,1 % vztrajala. Pri 4,4 % se je pojavila bazedovka, pogostejše pri mlajših bolnikih in bolnikih, ki so imeli pred dajanjem radiojoda pozitivna protitelesa proti tiroglobulinu (antiTg) in tiroksin peroksidazi (antiTPO). Tudi bolnike z avtonomnim tkivom ščitnice moramo po dajanju ^{131}I spremljati, zlasti mlajše in bolnike, ki so imeli pred dajanjem pozitivna protitelesa antiTg in antiTPO.

NODOZNA EVTIROTIČNA GOLŠA

Velika večina bolnikov z evtirotično nodozno golšo ne potrebuje zdravljenja. Pri zelo velikih golšah, ki povzročajo znake kompresije, najpogosteje zožitev sapnika, ali se širijo za prsnico, je zdravljenje prve izbire kirurška odstranitev ščitnice (2,24,25). Dajanje ^{131}I z namenom zmanjšanja volumna golše pride v poštev, če je kirurški poseg zaradi pridruženih bolezni, predvsem srčno-žilnih, kontraindiciran ali če bolnik izrecno želi neinvazivno obliko zdravljenja. Pri nas se za zdravljenje z ^{131}I pri bolnikih z evtirotičnimi nodoznimi golšami odločamo redko. Volumen ščitnice pri teh bolnikih je navadno zelo velik, sposobnost kopičenja pa

relativno slaba, zato moramo uporabiti 925–1100 MBq ^{131}I . Volumen ščitnice se v prvem letu po dajanju ^{131}I zmanjša za približno 40 % in po 2–5 letih po dajanju za 50–60 % (24,25). Nekateri centri za zdravljenje velikih nodoznih golš z ^{131}I uporabljajo rekombinantni humani TSH (rhTSH), ki ga sicer uporabljajo v onkologiji pri zdravljenju karcinomov ščitnice z ^{131}I po totalni odstranitvi ščitnice. Z rhTSH zvišamo kopičenje ^{131}I v ščitnici in ob enakih apliciranih aktivnostih povzroči bolj izrazito zmanjšanje volumna ščitnice (26). Prehodno se sicer volumen ščitnice lahko nekoliko poveča, a pri veliki večini bolnikov do pomembnega povečanja volumna, ki bi povzročilo poslabšanje zdravstvenega stanja, ne pride.

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z ^{131}I

Neželenih učinkov zdravljenja benignih bolezni ščitnice z ^{131}I je malo. V prvih tednih se pri zelo velikih nodoznih golšah lahko prehodno poveča volumen ščitnice. V 1–5 % se pojavi radiacijski tiroiditis. Prehodno se lahko zvišajo ravni ščitničnih hormonov v serumu, a do klinično pomembnega poslabšanja hipertiroze ne pride. Ravni hormonov se že po nekaj dneh statistično značilno znižajo. Ob ustrezni zaščiti s kortikosteroidi pri bolnikih z bazedovko po dajanju ^{131}I ne pride do poslabšanja ŠO. Pri približno 5 % bolnikov, ki prejmejo ^{131}I zaradi avtonomnega tkiva ščitnice, se na novo razvije bazedovka. Bolnike v prvih mesecih po dajanju ^{131}I obvezno spremljamo.

Dolgoročni neželeni učinek zdravljenja z ^{131}I je hipotiroza, ki se ji pri večini bolnikov, ki prejmejo ^{131}I , ni mogoče izogniti. Lahko se pojavi še leta po dajanju ^{131}I , zato moramo bolnike po uporabi ^{131}I redno klinično in laboratorijsko spremljati. Pri nas priporočamo redne kontrolne preglede TSH v serumu enkrat na leto.

V raziskavah vpliva na plodnost ali morebitnih teratogenih učinkov na plod v primeru kasnejše nosečnosti pri bolnikih, zdravljenih z ^{131}I (2,13), niso dokazali. V velikih epidemioloških raziskavah so primerjali pojavnost in smrtnost zaradi rakavih bolezni pri bolnikih, zdravljenih z ^{131}I zaradi hipertiroze, in pri bolnikih, primerljivih po starosti in spolu, ki niso nikoli prejeli ^{131}I . Med skupinama ni bilo pomembnih statističnih razlik. Zabeležili so nekoliko povečano tveganje raka ščitnice, sicer pa je bilo celokupno tveganje solidnih rakov majhno. Nekoliko večje tveganje so zaznali pri uporabi višjih aktivnosti ^{131}I (27).

ZAKLJUČEK

Uporaba izotopa ^{131}I je eleganten, učinkovit in varen način zdravljenja bolnikov z bazedovko, avtonomnim tkivom ščitnice in velikimi nodoznimi golšami. Neželeni učinki zdravljenja so redki. Pogost neželeni učinek zdravljenja z ^{131}I je hipotiroza. Bolniki po dajanju ^{131}I potrebujejo trajno spremljanje.

LITERATURA

1. Sawin C, Becker D. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997;7: 163–76.
2. Stokkel M, Handkiewicz-Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2010;37: 2218–28.
3. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA consensus statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 2022;11:e210046.
4. Padda IS, Nguyen M. Radioactive Iodine Therapy. StatPearls Publishing, 2022 Dosegljivo 27.06.2022 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557741/>.
5. Pravilnik o pogojih za uporabo virov ionizirajočih sevanj v zdravstvu. Uradni list RS, št. 111/03, 75/15, 76/17 – ZVISJV-1 in 33/18. Dosegljivo 27.06.2022 na URL: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV4561>.
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7: 167–86.
7. Šfiligoj D, Gaberšček S, Jaki Mekjavič P, Pirnat E, Zaletel K. Factors influencing success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun* 2015;36:560–5.
8. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema SJ, Connell J, Cooper DS, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:514.

9. Pirnat E, Zaletel K, Gaberscek S, Fidler V, Hojker S. Early changes of thyroid hormone concentrations after ¹³¹I therapy in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Nuklearmedizin* 2004; 43:129–34.
10. Mizokami T, Hamada K, Maruta T, Higashi K, Tajiri J. Painful Radiation Thyroiditis after ¹³¹I Therapy for Graves' Hyperthyroidism: Clinical Features and Ultrasonographic Findings in Five Cases. *Eur Thyroid J* 2016;5: 201–206.
11. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185:43–67.
12. Šfiligoj Planjšek D. Potek ščitnične orbitopatije pri bolnikih z Gravesovo boleznijo, zdravljenih z radioaktivnim jodom. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2019. p. 64–109.
13. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factors Affecting Therapeutic Outcome. *Endocr Rev* 2012;33:920–80.
14. Krohn K, Paschke R. Progress in Understanding the Etiology of Thyroid Autonomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3336–45.
15. Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10:490–6.
16. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701–5.
17. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838–42.
18. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, Den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:799–809.
19. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism with the Risk of Cardiovascular Events and Cardiovascular Mortality: MetaAnalysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:786–800.
20. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2055–65.
21. Joy Mathew C, Jose MT, Elshaikh AO, Shah L, Lee R, Cancarevic I. Is Hyperthyroidism a Possible Etiology of Early Onset Dementia?. *Cureus* 2020;12:e10603.
22. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocr Diab Obes* 2012;19: 414–9.
23. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4:149–63.
24. Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Sørensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ* 1993;307:828–32.
25. Huysmans D, Hermus A, Edelbroek M, Barentsz J, Corstens F, Kloppenborg P. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. *Thyroid* 1997;7: 235–9.
26. Fast S, Hegedüs L, Pacini F, Pinchera A, Leung AM, Vaisman M, et al. Long-term efficacy of modified-release recombinant human thyrotropin augmented radioiodine therapy for benign multinodular goiter: results from a multicenter, international, randomized, placebo-controlled, dose-selection study. *Thyroid* 2014;24:727–35.
27. Shim SR, Kitahara CM, Cha ES, Kim S, Bang YJ, Lee WJ. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4: e2125072.

ENDOKRINOLOŠKA OBRAVNAVA ODRASLIH S SPOLNO DISFORIJO

ENDOCRINE EVALUATION OF ADULTS WITH GENDER DYSPHORIA

**KATARINA MLEKUŠ KOZAMERNIK,
TINA KROKTER KOGOJ**

IZVLEČEK

Spolna disforija je stiska, ki je povzroči neskladje med spolom, določenim ob rojstvu, in spolno identiteto. Transspolni moški so osebe, ki so jim ob rojstvu pripisali ženski spol, a imajo moško spolno identiteto, transspolne ženske pa so ženske, ki jim je bil ob rojstvu pripisan moški spol, a imajo žensko spolno identiteto. Endokrinologi obravnavamo transspolne osebe po napotilu psihiatra, ki oceni, da je oseba pripravljena na uvedbo hormonskega zdravljenja. Pri celostni obravnavi transspolnih oseb sodelujejo specialisti različnih strok, ki sestavljajo Interdisciplinarni konzilij za potrditev spolne identitete. Cilj hormonskega zdravljenja pri transspolnih moških je zmanjšanje ženskih sekundarnih spolnih znakov in razvoj moških sekundarnih spolnih znakov. Pri transspolnih ženskah skušamo z anti-androgenim in estrogenskim zdravljenjem zmanjšati moške sekundarne spolne znake in razviti ženske sekundarne spolne znake. Pri vseh transspolnih osebah želimo s hormonskim zdravljenjem zmanjšati spolno disforijo. Sprva so ob titriranju odmerkov potrebni bolj pogosti ambulantni kontrolni pregledi. Ko dosežemo ciljne ravni hormonov, opravljamo redne obdobjne preglede, da bi ugotovil morebitne neželene učinke hormonskega zdravljenja.

Ključne besede: transspolnost, spolna identiteta, transseksualec, transspolni moški, transspolna ženska, sprememba spola.

ABSTRACT

Gender dysphoria is distress caused by incongruence between the sex assigned at birth and the individual's gender identity. Transgender men are people assigned female at birth but have a male gender identity. Conversely, transgender women are women who were assigned male at birth but have a female gender identity. Endocrinologists treat transgender persons after a referral from a psychiatrist, who confirms the person is ready for hormone therapy. Specialists from various fields participate in the Interdisciplinary Council for the Confirmation of Gender Identity, which enables care for the health problems of transgender persons. The goal of hormone therapy in transgender men is to reduce female secondary sex characteristics and develop male secondary sex characteristics. In transgender women, we aim to mitigate male secondary sexual characteristics and develop

female secondary sexual characteristics with anti-androgen and estrogen therapy. Also, we aim to reduce gender dysphoria with hormone therapy. At first, with dose titration, more frequent outpatient clinic visits are required. Once the target hormone levels have been reached, we carry out regular examinations to exclude possible side effects of the therapy.

Keywords: transgender, gender identity, transsexual, transgender man, transgender woman, gender reassignment.

OPREDELITEV

Spolna disforija pomeni globoko stisko in nelagodje, ki ju povzroči neskladje med spolom, določenim ob rojstvu, in spolno identiteto oz. posameznikovim notranjim občutenjem spola (1). Transspolnost je izraz za spolno identiteto ljudi, ki se ne ujema s spolom, določenim z rojstvom. Vsaka transspolna oseba ne trpi za spolno disforijo, zato se lahko želje po medicinskih posegih med transspolnimi osebami bistveno razlikujejo (1). Pri nekaterih osebah za zmanjšanje spolne disforije zadostuje družbena sprememba, nekateri pa potrebujejo hormonsko in kirurško zdravljenje (2).

Izrazoslovje za označevanje neujemanja spolnih identitet se spreminja. Izrazi, ki so bili v uporabi v preteklosti, so zastareli in danes zvenijo slabšalno, na primer izraz »transseksualec«, ki so ga uporabljali v prvih opisih leta 1949 (3). V 10. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10) (*angl.* ICD-10) je v poglavju »Duševne in vedenjske motnje« še vedno diagnoza »transseksualizem«, v 11. izdaji (MKB-11) (*angl.* ICD-11) pa se je izraz spremenil v »spolna neskladnost v mladosti in odraslosti« oziroma »neskladnost spola v otroštvu« (*angl.* gender incongruence of adolescence and adulthood/childhood), ki ni več uvrščena med duševne bolezni, ampak v novo poglavje »Stanja, povezana s spolnim zdravjem« (4).

Transspolni moški ali transmoški so osebe, ki jim je bil ob rojstvu pripisan ženski spol, a imajo moško spolno identiteto. Včasih se je zanje uporabljal termin „FtM“ (*angl.* Female to Male), ki ga relativno pogosto še danes najdemo v literaturi. Transspolne ženske ali transženske so osebe, ki jim je bil ob rojstvu pripisan moški spol, a imajo žensko spolno identiteto. Včasih se je zanje uporabljal termin »MtF« (*angl.* Male to Female). Če se spolna identiteta osebe ujema s spolno identiteto, pripisano ob rojstvu, uporabljamo termin »cispolna« oseba.

EPIDEMIOLOGIJA

V evropskih raziskavah o številu oseb, ki zaradi transspolnosti iščejo zdravstvene storitve, ugotavljajo, da se njihovo število povečuje, npr. z 1,22/100.000 v obdobju 1976–1980 na 2,77/100.000 v obdobju 1976–1986 (5). Tudi razmerje med transspolnimi ženskami in transspolnimi moškimi se spreminja. Tako so v prvih epidemioloških raziskavah ocenili, da je transspolnih žensk približno štirikrat več (6), medtem ko v novejših raziskavah (1972–1996) ugotavljajo, da je število transspolnih oseb 3,42/100.000 pri čemer je razmerje med transženskami in transmoškimi 1,4:1 (7). Zajemanje podatkov se med raziskavami zelo razlikuje. Nekatere vključujejo samo osebe, ki si želijo kirurškega zdravljenja, druge osebe, ki iščejo zdravniško pomoč zaradi hormonskega zdravljenja, tretje pa osebe, ki so vložile prošnjo za pravno potrditev spola.

Izsledki sistematičnega pregleda literature in metaanalize iz leta 2016 kažejo, da predstavljajo osebe, ki potrebujejo kirurški poseg ali hormonsko zdravljenje za potrditev spolne identitete približno 0,009 % prebivalstva (8). Največje število transspolnih oseb navajajo v

raziskavah, v katerih so spolno identiteto ugotavljali z vprašalniki, pri čemer se je za transspolne opredelilo 0,3–0,5 % odraslega prebivalstva ter 1,2–2,7 % otrok in mladostnikov (9).

V Sloveniji smo do junija 2022 v Endokrinološki ambulanti pregledali 135 odraslih oseb s spolno disforijo, kar predstavlja približno 0,008 % odraslih prebivalcev Slovenije. Število transspolnih moških je pri nas nekoliko višje (1,2 : 1), njihova starost ob prvi obravnavi pa je glede na transspolne ženske v povprečju nekoliko nižja (24 let oz. 32 let).

ETIOLOGIJA

V raziskavah so ugotavljali vpliv dejavnikov okolja ter psiholoških dejavnikov in bioloških dejavnikov na razvoj spolne disforije in transspolnosti. Od bioloških dejavnikov so preučevali vpliv genetskih in epigenetskih sprememb (10,11) ter vpliv možganske strukture (12) in prenatalne izpostavljenosti androgenom (13). Glede na dosedanje podatke je etiologija transspolnosti kompleksna in heterogena.

TRANSSPOLNI MOŠKI

Cilj hormonskega zdravljenja transspolnih moških je zmanjšanje ženskih sekundarnih spolnih znakov, prekinitev menstrualnih ciklov, razvoj moških sekundarnih spolnih znakov in zmanjšanje spolne disforije, kar skušamo doseči z uvedbo zdravljenja s testosteronom (14).

Izhodiščne preiskave

Po napotilu psihiatra, ki oceni, da je oseba pripravljena na uvedbo hormonskega zdravljenja, moramo po napotkih 7. izdaje standardov oskrbe združenja WPATH (14) z anamnezo, kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami izključiti bolezni, ki bi se lahko poslabšale z uvedbo testosterona, tj. arterijsko hipertenzijo, policitemijo, apnejo med spanjem in tromboembolične dogodke (globoka venska tromboza, pljučna embolija) (15). Absolutna zadržka glede uvedbe zdravljenja s testosteronom sta nosečnost in dojenje ali želja po nosečnosti v bližnji prihodnosti, relativni zadržki pa karcinom dojke ali endometrija, bolezni jeter, težko vodljiva hiperlipidemija in ishemična bolezen srca (16).

Zdravljenje s testosteronom – uvedba in spremljanje

Da bi vzdrževali virilizacijo ter preprečevali simptome hipogonadizma in zmanjšanje mineralne kostne gostote po ooforektomiji zdravljenje s testosteronom praviloma izvajamo celo življenje oziroma do morebitnega pojava kontraindikacij (16). V Sloveniji je testosteron dostopen v obliki testosteronskega gela, ki ga vsak dan nanašamo na kožo v odmerku, ki je prilagojen terapevtskim ciljem posameznika, ali testosteron undekanonat vbrizgamo v mišico, pri čemer je interval odmerjanja prav tako individualno prilagojen serumskim koncentracijam testosterona.

Po uvedbi zdravljenja s testosteronom postopno nastopi virilizacija. Pojavi se poraščenost po obrazu in po telesu po moškem tipu, glas pa se lahko poglobi (včasih je za dosego primerne glasovne višine potrebna tudi obravnav pri otorinolaringologu foniatru oziroma logopedu). Lahko se poveča mišična masa, ne vpliva pa na količino podkožnega maščevja. Pogosto se pojavijo akne in izpadanje las po androgenem tipu. Pri dolgotrajnem zdravljenju s testosteronom lahko pride do atrofije materničnega vratu in nožnice (14–16).

Če kljub zdravljenju s testosteronom, ki traja 6 mesecev in doseže koncentracijo v ciljnim območju, menstrualne krvavitve vztrajajo, je to za transspolne moške po navadi moteče in

nezaželeno. Problem naslovimo skupaj z ginekologom, ki ima posebna znanja o obravnavi transspolnih oseb oziroma je član konzilija za potrditev spolne identitete. Poleg progesterona lahko vstavimo intramaternični vložek ali celo izvedemo ablacijo endometrija, medtem ko agonistov GnRH v ta namen ne uporabljamo. Čeprav z zdravljenjem s testosteronom navedno učinkovito zavremo hipofizno-gonadno os in povzročimo anovulacijo, moramo pri transspolnih moških nujno načeti tudi pogovor o zanesljivih metodah kontracepcije (17).

Varnost – srčno-žilno tveganje

Trenutno nimamo dovolj dokazov, da bi lahko ustrezno tolmačili vpliv zdravljenja s testosteronom na obolevnost in smrtnost, čeprav vemo, da testosteron povzroči povečanje hematokrita (18) in vpliva na lipidogram (povišanje trigliceridov in LDL ter znižanje HDL). V raziskavah, ki so trajale do 10 let, niso ugotovili pomembnih srčno-žilnih tveganj, čeprav je bilo opazovalno obdobje morda prekratko. V smernicah priporočajo spremljanje telesne mase, vrednosti krvnega tlaka in parametrov lipidograma v rednih intervalih ter ukrepanje glede na lokalne smernice (15).

Onkološki podatki

Tveganje hormonsko odvisnih rakavih bolezni ob (praviloma) dolgotrajnem zdravljenju s testosteronom ni znano, saj prospektivnih raziskav z ustrezno velikimi kohortami ni (19). Pojavnost dejavnikov tveganja nekaterih rakavih bolezni (npr. kajenje, debelost, pomanjkljivo vključevanje v presejalne programe) je pri transspolnih osebah morda večja. V nekaterih raziskavah tako ugotavljajo, da je pojavnost rakavih bolezni pri transspolnih moških nižja kot pri transspolnih ženskah, kar morda lahko pripišemo nižji starosti v raziskavo vključenih transspolnih moških v primerjavi s transspolnimi ženskami (20). V literaturi omenjajo predvsem rak dojke, rak materničnega vratu, rak endometrija in rak jajčnikov.

TRANSSPOLNE ŽENSKÉ

Cilj hormonskega zdravljenja transspolnih žensk je zmanjšanje moških sekundarnih spolnih znakov (npr. poraščenosti), razvoj ženskih sekundarnih spolnih znakov in prerazporeditev maščobe po ženskem tipu. To skušamo doseči z zdravljenjem z estrogeni in antiandrogeni.

Izhodiščne preiskave

Pred uvedbo hormonskega zdravljenja moramo izključiti bolezni, ki bi se z uvedbo zdravljenja lahko poslabšale, npr. globoko vensko trombozo in pljučno embolijo. Svetujemo tudi zmanjšanje dejavnikov tveganja, kot so kajenje, debelost in sedeč način življenja. Osebam z znano trombofilijo, predhodnimi trombembolizmi ali pozitivno družinsko anamnezo za trombembolizme svetujemo transdermalno estrogensko zdravljenje oz. po presoji tudi hkratno antiokoagulantno zdravljenje. Podatkov, ki bi pomagali pri odločitvi glede zdravljenja, je zelo malo (21). Poleg trombembolizmov pred uvedbo estrogenskega zdravljenja vedno izključimo tudi hormonsko občutljive vrste raka, koronarno bolezen, možganskožilne bolezni, hiperprolaktinemijo, hipertrigliceridemijo in holecistitazo. Vse naštetje bolezni se namreč z uvedbo estrogenskega zdravljenja lahko bistveno poslabšajo.

Estrogensko zdravljenje

Najpomembnejši endogeni estrogeni so 17β -estradiol (E2), estron (E1) in estriol (E3), pri čemer se E2 pojavlja v krvi v najvišjih koncentracijah in je tudi najmočnejši estrogen. Do leta 2003 so pogosto uporabljali tudi sintetični estrogen etinil-estradiol, a ga danes zaradi

potencialno protrombogenega učinka in možne vloge pri srčno-žilnih boleznih pri transspolnih ženskah ne uporabljamo več (22).

Peroralni estradiol se pred vstopom v krvni obtok v črevesu in jetrih presnavlja v estron in estrogenske konjugate (metabolizem prvega prehoda) (23). Zato je razmerje med krožečim estronom in estradiolom (E1/E2) po peroralnem vnosu visoko (5/1) za razliko od transdermalnega nanosa z razmerjem E1/E2 1/1, pri čemer je tudi koncentracija estradiola bolj konstantna (24).

V skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje transspolnih žensk je transdermalna oblika estradiola zdravilo prve izbire pri transspolnih ženskah, starejših od 40 let (25).

Antiandrogenero zdravljenje

Mehanizmi delovanja antiandrogenov so različni. Spironolakton je antagonist androgenih receptorjev, prav tako flutamid. GnRH-agonisti zavirajo os hipotalamus-hipofiza-gonade. Ciproteronacetat (CPA) deluje dvojno, torej na androgene receptorje in na os hipotalamus-hipofiza-gonade. Zaviralci 5- α reduktaze zavirajo pretvorbo testosterona v dihidrotestosteron.

V Evropi je v uporabi predvsem CPA (26), ki deluje primarno kot antiandrogen, a ima tudi gestagensko delovanje. Glede na dosedanje podatke CPA pri dolgoročni uporabi povečuje tveganje za razvoj meningeomov (27,28) in pojav hiperprolaktinemije (29). Iz teh razlogov so se v nekaterih državah, npr. v Združenem kraljestvu, odločili, da namesto CPA predpisujejo GnRH-agoniste, ki zavirajo os hipotalamus-hipofiza-gonade in vodijo do zmanjšane koncentracije gonadnih spolnih hormonov, medtem ko sinteza androgenov v nadledvičnih žlezah ostaja nespremenjena. V številnih državah predpisujejo GnRH-agoniste za zavoro endogene pubertete pri transspolnih mladostnikih, medtem ko jih pri odraslih transspolnih osebah zaradi visokih stroškov zdravljenja in razpoložljivosti drugih načinov zdravljenja ne uporabljajo več (2). V ZDA, kjer CPA ni na voljo, kot antiandrogen predpisujejo spironolakton, ki je sicer klasično znan kot antagonist mineralokortikoidnih receptorjev. Finasterid in dutasterid sta zaviralca 5 α -reduktaze, ki zavirata pretvorbo testosterona v bolj aktivni dihidrotestosteron. Pri cisspolnih moških uporabljamo zaviralce 5 α -reduktaze za zdravljenje benigne hipertrofije prostate in včasih za zdravljenje androgenega izpadanja las. Pri transspolnih ženskah so zaviralca 5 α -reduktaze uporabljali, če so imele kljub nizkemu testosteronu težave z androgeno alopecijo. Nekaj serij primerov je pokazalo, da je zdravljenje s finasteridom učinkovito in nima pomembnih neželenih učinkov (30). Rutinska uporaba finasterida je zaradi znanih neugodnih dolgoročnih posledic pri cisspolnih moških (spolna disfunkcija in depresija) vsekakor omejena (31).

Progesteron

Progesteron je veljal za zdravilo drugega reda pri transspolnih ženskah, ker zavira os hipotalamus-hipofiza-gonade in ima potencialno ugoden učinek na razvoj dojk. Protokoli zdravljenja transspolnih žensk z uporabo zdravil s progesteronskimi učinki niso povzročili razlik v želji po mamoplastiki v primerjavi s protokoli zdravljenja brez progesterona (32). Zaradi omejenih dokazov o ugodnem vplivu na razvoj dojk in zaradi možnih neželenih učinkov zdravljenja s progesteronom v smernicah ne priporočajo (2).

Učinki feminizirajočega zdravljenja

Večina moških potez, ki so se pojavile kot posledica vpliva endogenega testosterona med puberteto in odraslostjo, je nepovratnih in jih zgolj z antiandrogenim zdravljenjem ne moremo spremeniti tudi ob povsem nizkih vrednostih androgenov oz. androgenih v ženskem

območju. Zato je lahko potrebno dodatno zdravljenje, ki vključuje urjenje glasu, kirurški poseg na glasilkah in morda feminizirajočo operacijo obraza. Kljub vsemu pa antiandrogeno zdravljenje po nekaj mesecih zdravljenja povzroči atrofijo testisov in azoospermijo, po daljšem zdravljenju (2–3 letih) pa zmanjšano, vsaj delno nepovratno plodnost, zato je pomembno, da se pred uvedbo antiandrogenega zdravljenja pogovorimo o morebitni krio-prezervaciji sperme (33).

Varnost feminizirajočega zdravljenja

V belgijski raziskavi na vzorcu več kot 200 transspolnih žensk so ugotovili povečano tveganje miokardnega infarkta, venskih tromboembolizmov in srčno-žilnih bolezni v primerjavi s cispolnimi moškimi in cispolnimi ženskami (20). V avstrijski raziskavi, ki je vključevala 162 transžensk, ki so prejemale transdermalni estrogen, niso prepoznali tromboemboličnih dogodkov, čeprav so bile vključene tudi osebe s pomanjkanjem proteina C in z odpornostjo na aktiviran protein C (34).

Transspolne ženske imajo nižjo mineralno kostno gostoto (MKG) že pred pričetkom feminizirajočega zdravljenja, a razloga za to ne poznamo (35). V večji multicentrični raziskavi, v katero je bilo vključenih 231 transspolnih žensk v Evropi, so po enem letu feminizirajočega zdravljenja ugotovili 3,7-odstotni porast MKG na ledveni hrbtenici in 1,86-odstotni porast MKG na vratu kolka (36). Podatkov o vplivu feminizirajočega zdravljenja na število zlomov nimamo.

Onkološki podatki

Ena največjih študij o tveganju za razvoj hormonsko-občutljivih rakavih bolezni pri transspolnih ženskah v ZDA je vključevala podatke 2791 transspolnih žensk. Izsledki niso pokazali večjega tveganja rakavih bolezni (ne raka dojke in tudi ne drugih vrst raka) pri transspolnih ženskah v primerjavi s cispolnimi ženskami, a je bilo tveganje raka dojke in rakov endokrinih žlez večje pri transspolnih ženskah kot pri cispolnih moških. Tveganje karcinoma prostate je bilo pri transspolnih ženskah pričakovano manjše kot pri cispolnih moških (37). Do sedaj so v literaturi opisali 10 primerov karcinoma prostate pri transspolnih ženskah (38).

Spremljanje hormonskega zdravljenja

Trenutno razpoložljivi podatki kažejo, da imajo transspolne ženske, ki prejemajo hormonsko zdravljenje pod zdravniškim nadzorom in imajo raven estradiola in testosterona znotraj pričakovanega ženskega območja, malo zapletov (39).

Evropske smernice priporočajo merjenje hormonov na tri mesece v prvem letu zdravljenja, dokler njihova raven ne doseže ciljnih vrednosti. Kasneje naj bi meritve opravljali enkrat na leto, ob morebitni spremembi zdravljenja pa pogosteje (15).

ZAKLJUČEK

V raziskavah o duševnem zdravju transspolnih oseb ugotavljajo visoko stopnjo afektivnih motenj (38 %), kot so depresija in prilagoditvene motnje ter anksiozne motnje (17 %) (40). Mladi transspolni ljudje imajo visoko stopnjo nesamomorilnih samopoškodb in tudi poskusov samomora (41). Izsledki raziskav, v katerih so ugotovitve primerjali s splošno cispolno populacijo (nadzorovano po starosti in spolu), kažejo, da so nekatere diagnoze duševnega zdravja, kot so anksiozne motnje, pri transspolnih osebah trikrat bolj razširjene kot pri cispolnih osebah (42).

V številnih longitudinalnih raziskavah so raziskovali vpliv hormonskega zdravljenja na duševno zdravje in kakovost življenja transspolnih oseb. V evropskih raziskavah (na Švedskem (43), v Italiji (44), v Belgiji (45) in v Nemčiji (46)) ugotavljajo, da se je duševno zdravje ljudi (zlasti stopnja depresije in anksioznosti) po hormonskem zdravljenju bistveno izboljšalo. Raziskav, v katerih bi spremljali večje število transspolnih oseb na dolgi rok, da bi ocenili trajnost ugodnih sprememb na duševno zdravje, še nimamo. Delež transspolnih oseb, ki obžaluje odločitev, je nizek. V eni največjih klinik v Amsterdamu, kjer so med letoma 1975 in 1998 obravnavali 2034 transspolnih oseb, je svojo odločitev obžalovalo le 10 oseb (šest jih je želelo detranzicijo, štirje niso bili zadovoljni z izidom kirurškega posega ali s podporo okolice po tranziciji) (47).

LITERATURA

1. Coleman E, Bockting W, Botzer M, Cohen-Kettenis P, DeCuypere G, Feldman J, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *Int J Transgenderism* 2012;13:165–232.
2. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev* 2019;40:97–117.
3. Psychopathia Transsexualis: Early Psychological Theories of Transsexualism. *Trans Health* 2002. Dosegljivo 10.09.2022 na URL: <http://www.trans-health.com/2002/early-psychological-theories-of-transsexualism/>.
4. Anon. ICD-11. Dosegljivo 10.09.2022 na URL: <https://icd.who.int/en>.
5. Dhejne C, Öberg K, Arver S, Landén M. An Analysis of All Applications for Sex Reassignment Surgery in Sweden, 1960–2010: Prevalence, Incidence, and Regrets. *Arch Sex Behav* 2014;43:1535–45.
6. Pauly IB. The current status of the change of sex operation. *J Nerv Ment Dis* 1968;147:460–71.
7. Incidence and sex ratio of transsexualism in Sweden - Landén - 1996 - *Acta Psychiatrica Scandinavica* - Wiley Online Library. Dosegljivo 10.09.2022 na URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.1996.tb10645.x>.
8. Collin L, Reisner SL, Tangpricha V, Goodman M. Prevalence of Transgender Depends on the "Case" Definition: A Systematic Review. *J Sex Med* 2016;13:613–26.
9. Zhang Q, Goodman M, Adams N, Corneil T, Hashemi L, Kreukels B, et al. Epidemiological considerations in transgender health: A systematic review with focus on higher quality data. *Int J Transgender Health* 2020;21:125–37.
10. Rajkovic A, Cirino AL, Berro T, Koeller DR, Zayhowski K. Transgender and gender-diverse (TGD) individuals' perspectives on research seeking genetic variants associated with TGD identities: a qualitative study. *J Community Genet* 2022;13:31–48.

11. Ramirez K, Fernández R, Collet S, Kiyar M, Delgado-Zayas E, Gómez-Gil E, et al. Epigenetics Is Implicated in the Basis of Gender Incongruence: An Epigenome-Wide Association Analysis. *Front Neurosci*; 2021. Dosegljivo 10.09.2022 na URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.701017>
12. Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2019;44:22–37.
13. Dreger A, Feder EK, Tamar-Mattis A. Prenatal Dexamethasone for Congenital Adrenal Hyperplasia: An Ethics Canary in the Modern Medical Mine. *J Bioethical Inq* 2012;9:277–94.
14. Standards of Care - WPATH World Professional Association for Transgender Health [Internet]. Dosegljivo 20.09.2022 na URL: <https://www.wpath.org/publications/soc>.
15. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3869–903.
16. Defreyne J, T'Sjoen G. Transmasculine Hormone Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:357–75.
17. Taub RL, Ellis SA, Neal-Perry G, Magaret AS, Prager SW, Micks EA. The effect of testosterone on ovulatory function in transmasculine individuals. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:229.e1-229.e8.
18. Antun A, Zhang Q, Bhasin S, Bradlyn A, Flanders WD, Getahun D, et al. Longitudinal Changes in Hematologic Parameters Among Transgender People Receiving Hormone Therapy. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa119.
19. Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, Johansson ALV, Långström N, Landén M. Long-Term Follow-Up of Transsexual Persons Undergoing Sex Reassignment Surgery: Cohort Study in Sweden. *PLOS One* 2011;6:e16885.
20. Wierckx K, Elaut E, Declercq E, Heylens G, De Cuypere G, Taes Y, et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2013;169:471–8.
21. Laidlaw E, Irwig MS. Risks and benefits of estrogen therapy for a male-to-female transsexual with a prothrombin gene mutation. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2013;19:e150-3.
22. Asscheman H, T'Sjoen G, Lemaire A, Mas M, Meriggiola MC, Mueller A, et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia* 2014;46:791–5.
23. Selby P, McGarrigle HH, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:241–9.
24. Streed CG, Harfouch O, Marvel F, Blumenthal RS, Martin SS, Mukherjee M. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2017;167:256–67.
25. Gooren LJ, T'Sjoen G. Endocrine treatment of aging transgender people. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19:253–62.
26. Gava G, Cerpolini S, Martelli V, Battista G, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cyproterone acetate vs leuprolide acetate in combination with transdermal oestradiol in transwomen: a comparison of safety and effectiveness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:239–46.
27. Mancini I, Rotilio A, Coati I, Seracchioli R, Martelli V, Meriggiola MC. Presentation of a meningioma in a transwoman after nine years of cyproterone acetate and estradiol intake: case report and literature review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2018;34:456–9.
28. Gonçalves AMG, Page P, Domigo V, Méder JF, Oppenheim C. Abrupt regression of a meningioma after discontinuation of cyproterone treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1504–5.

29. Defreyne J, Nota N, Pereira C, Schreiner T, Fisher AD, den Heijer M, et al. Transient Elevated Serum Prolactin in Trans Women Is Caused by Cyproterone Acetate Treatment. *LGBT Health* 2017;4:328–36.
30. Stevenson MQ, Wixon N, Safer JD. Scalp Hair Regrowth in Hormone-Treated Transgender Woman. *Transgender Health* 2016;1:202–4.
31. Basaria S, Jasuja R, Huang G, Wharton W, Pan H, Pencina K, et al. Characteristics of Men Who Report Persistent Sexual Symptoms After Finasteride Use for Hair Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4669–80.
32. Wierckx K, Gooren L, T'Sjoen G. Clinical review: Breast development in trans women receiving cross-sex hormones. *J Sex Med* 2014;11:1240–7.
33. De Roo C, Tilleman K, T'Sjoen G, De Sutter P. Fertility options in transgender people. *Int Rev Psych Abingdon Engl* 2016;28:112–9.
34. Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber JC, Tempfer CB. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril* 2010;93:1267–72.
35. Tack LJW, Craen M, Lapauw B, Goemaere S, Toye K, Kaufman JM, et al. Proandrogenic and Antiandrogenic Progestins in Transgender Youth: Differential Effects on Body Composition and Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2147–56.
36. Wiepjes CM, Vlot MC, Klaver M, Nota NM, de Blok CJ, de Jongh RT, et al. Bone Mineral Density Increases in Trans Persons After 1 Year of Hormonal Treatment: A Multicenter Prospective Observational Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2017;32:1252–60.
37. Silverberg MJ, Nash R, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, Getahun D, Hunkeler E, et al. Cohort study of cancer risk among insured transgender people. *Ann Epidemiol* 2017;27:499–501.
38. Deebel NA, Morin JP, Autorino R, Vince R, Grob B, Hampton LJ. Prostate Cancer in Transgender Women: Incidence, Etiopathogenesis, and Management Challenges. *Urology* 2017;110:166–71.
39. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015;2:55–60.
40. Gómez-Gil E, Trilla A, Salameiro M, Godás T, Valdés M. Sociodemographic, clinical, and psychiatric characteristics of transsexuals from Spain. *Arch Sex Behav* 2009;38:378–92.
41. Marshall E, Claes L, Bouman WP, Witcomb GL, Arcelus J. Non-suicidal self-injury and suicidality in trans people: A systematic review of the literature. *Int Rev Psych Abingdon Engl* 2016;28:58–69.
42. Bouman WP, Claes L, Brewin N, Crawford JR, Millet N, Fernandez-Aranda F, et al. Transgender and anxiety: A comparative study between transgender people and the general population. *Int J Transgenderism* 2017;18:16–26.
43. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. A five-year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arch Sex Behav*.2010;39:1429–37.
44. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Transsexual patients' psychiatric comorbidity and positive effect of cross-sex hormonal treatment on mental health: results from a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology* 2014;39:65–73.
45. Heylens G, Verroken C, De Cock S, T'Sjoen G, De Cuypere G. Effects of different steps in gender reassignment therapy on psychopathology: a prospective study of persons with a gender identity disorder. *J Sex Med* 2014;11:119–26.
46. Ruppin U, Pfäfflin F. Long-Term Follow-Up of Adults with Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav* 2015;44:1321–9.
47. Kuiper AJ, Cohen-Kettenis PT. Gender role reversal among postoperative transsexuals. *Int J Transgenderism*;1998;2. Dosegljivo 11.09.2022 na URL:: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=3342947176&partnerID=8YFLogxK>.

PREDSTAVITEV POSODOBLJENIH SLOVENSКИH SMERNIC ZA KLINIČNO OBRAVNAVO SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

NEW SLOVENIAN GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

DRAŽENKA PONGRAC BARLOVIČ

IZVLEČEK

V slovenskem prostoru že vrsto let obdobjno osvežujemo nacionalna priporočila za obravnavo oseb s sladkorno boleznijo. Tokratne smernice so nastajale v času epidemije covid-19, pa vendar v širokem soglasju znotraj Diabetološkega združenja Slovenije, Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, internističnih strok, Katedre za družinsko medicino in drugih stičnih strok ter v sodelovanju Sekcije medicinskih sester v endokrinologiji ob podpori Ministrstva za zdravje. Ena izmed glavnih novosti je dopuščanje postavitve diagnoze sladkorna bolezen tudi na podlagi določitve vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c) $\geq 6,5$ %. Pogoji postavitve diagnoze sta še vedno vsaj dve meritvi v diagnostičnem območju, če je oseba brez simptomov. Veliko novega se dogaja na področju zdravljenja z zdravili. Nove smernice poudarjajo pomen intenziviranega zdravljenja hiperglikemije do doseganja ciljnih glikemičnih parametrov, hkrati pa tudi pomagajo pri odločanju za takšno antihiperglikemično zdravlilo, ki ne bo omogočilo zgolj ciljne glikemične urejenosti, temveč tudi kar najbolj celostno zaščitilo osebo pred kroničnimi zapleti, predvsem v primeru kronične ledvične bolezni, srčnega popuščanja in aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Smernice med drugim na novo opredeljujejo hipoglikemijo ob koncentraciji glukoze 3,9 mmol/l ali manj ter jo razdelijo v tri stopnje. Podrobneje in na praktični način razdelajo samovodenje sladkorne bolezni ter se prvič opredelijo do nealkoholne zamaščenosti jeter, hipogonadizma in zahtevnejših laboratorijskih določitev v redni klinični praksi.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2, klinične smernice, hipoglikemija, srčno-žilna ogroženost, kronična ledvična bolezen.

ABSTRACT

In Slovenia, we have been periodically updating the national recommendations for the management of type 2 diabetes for many years. This time, the guidelines were created during the epidemic of COVID-19, but with a broad consensus within the Diabetologist Association of Slovenia, Clinical Department of endocrinology, diabetes and metabolic diseases, internal medicine specialties, the primary care and other related specialties, and in cooperation with the Section of Nurses in Endocrinology with the support of the Ministry of Health. One of the main

changes is the new possibility to make the diagnosis of diabetes based on the determination of glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 6.5\%$. There remains the need of establishing a diagnosis based on at least two measurements in the diagnostic range, if the person is asymptomatic. A lot of changes are present in the field of pharmacotherapy. The new guidelines emphasize the importance of intensified treatment of hyperglycemia at diabetes onset until the target glyce-mic parameters are reached. At the same time, guidelines provide help in choosing the anti-hyperglycemic drug that will not only enable target glyce-mic control, but also protect the person as comprehensively as possible from chronic complications, especially in the case of chronic kidney disease, heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease. Among other things, the guidelines redefine hypoglycemia as glucose level 3,9 mmol/l or lower in individuals with diabetes, and divide it into three stages. They also elaborate in more detail and in a practical way self-management of diabetes, and define for the first time non-alcoholic fatty liver disease, hypogonadism and more demanding laboratory determinations in regular clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes; clinical guidelines; hypoglycemia; cardiovascular risk; chronic kidney disease.

UVOD

V slovenskem prostoru že vrsto let obdobju osvežujemo nacionalna priporočila za obravnavo oseb s sladkorno boleznijo. Tokratne smernice so nastajale v času epidemije covid-19, pa vendar v širokem soglasju znotraj Diabetološkega združenja Slovenije, Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, internističnih strok, Katedre za družinsko medicino in drugih stičnih strok ter v sodelovanju Sekcijo medicinskih sester v endokrinologiji. Posebnost slovenskih smernic za sladkorno bolezen tipa 2 je, da niso zgolj prevod tujih smernic, ampak nastajajo v tesnem sodelovanju različnih strok in poskušajo uveljavljena mednarodna priporočila umestiti v klinični kontekst slovenskega prostora ob upoštevanju najnovejših spoznanj v zadnjem obdobju. Ocenjujemo, da je bilo v nastanek smernic vloženih več kot 450 človek-ur skupnih razprav in vsaj dvakrat toliko ur razprav v manjših skupinah za pripravo posameznih poglavij in individualnega dela. Priprava smernic je del akcijskih načrtov Državnega programa obvladovanja sladkorne bolezni in poteka ob močni podpori Koordinativne skupine za državni program pod okriljem Ministrstva za zdravje. Skrajšano obliko priporočil smo pripravili v tiskani obliki, celotna vsebina smernic pa je dostopna v spletni obliki na spletni strani www.endodiab.si.

KAJ JE NOVEGA?

V novih smernicah so bila osvežena praktično vsa poglavja, saj so zadnje smernice izšle konec leta 2016. Nekatera poglavja so bila deležna obsežnejših prilagoditev, smernice pa vsebujejo tudi tri nova poglavja: Nealkoholna zamaščenost jeter, Hipogonadizem in Dodatne laboratorijske preiskave. V nadaljevanju izpostavljamo najpomembnejše novosti.

1. Postavitev diagnoze sladkorna bolezen

Glede na nova nacionalna priporočila lahko diagnozo sladkorna bolezen postavimo tudi z določitvijo vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c). Diagnoza sladkorna bolezen pri osebi brez simptomov vedno zahteva potrditev z eno od treh metod: i) glukoza na tešče, ii) glukoza v 2. uri oralnoglukoznega tolerančnega testa (OGTT) ali iii) HbA1c, ki jo moramo napraviti na drug dan. Če je rezultat samo enega testa v diagnostičnem območju, test s pozitivnim rezultatom ponovimo in se glede na takratni rezultat opredelimo za diagnozo (1) (Shema 1).

Vse tri omenjene metode imajo prednosti in omejitve. Določitev glukoze na tešče je najbolj preprosta in cenovno najbolj dostopna metoda, ki pa zahteva tešče stanje in je podvržena dejavnikom, ki vplivajo na dnevno nihanje glikemije (npr. stres in akutna bolezen). Enako velja za OGTT, ki je poleg tega tudi časovno zamudna. Za določitev HbA1c potrebujemo samo en vzorec krvi, tešče stanje ni potrebno in dnevno nihanje glikemije ne vpliva na rezultat. Omejitve določanja HbA1c so višja cena in slabša dostopnost metode ter številni dejavniki (zdravila in spremljajoče bolezni), ki pomembno vplivajo na rezultat (2,3).

Med strokovnjaki ni enotnega mnenja, kateri način določanja glikemije je optimalen za presejanje na sladkorno bolezen. Po dosedanjih raziskavah je najbolj zanesljiva metoda določitev glukoze v 2. uri OGTT, s katero odkrijemo do 90 % nediagnosticiranih oseb. Na drugem mestu je določitev glukoze na tešče, s katero odkrijemo 46 % nediagnosticiranih oseb, medtem ko jih z meritvijo HbA1c prepoznamo zgolj 30–50 % (4). Določitev HbA1c in glukoze na tešče iz istega vzorca krvi je sicer praktična metoda, a bistveno ne poveča deleža odkritih bolnikov (s 30 % oziroma 46 % na 54 %) (4), ki v tretjini primerov za končno potrditev diagnoze potrebujejo dodatno meritev (5). Poudariti moramo, da konkordanca med vsemi tremi metodami ni popolna, kar pomeni, da vsaka metoda ni diagnostična pri vsakem bolniku. Kljub največji zanesljivosti je OGTT časovno razmeroma zamudna metoda, zato se tudi v Sloveniji vse bolj uveljavlja določanje vrednosti HbA1c, kar je v skladu s priporočili mednarodnih smernic (6). Preiskava mora biti izvedena po standardiziranih metodah, z nizkim koeficientom variabilnosti in s kalibracijo po standardih IFCC (*angl.* International Federation of Clinical Chemists) (6), kar v klinični praksi pomeni, da rezultatov preiskav, ki ne izkazujejo certifikata o ustreznosti metode, ne moremo upoštevati.

Shema 1. Metode diagnosticiranja sladkorne bolezni iz novih smernic.

Merila za diagnozo sladkorna bolezen

- 1) glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l (na tešče pomeni brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur). (B, I)
ali
- 2) glukoza v plazmi 2 uri po začetku OGTT $\geq 11,1$ mmol/l. (B, I) Test izvajamo s 75 g glukoze, raztopljene v vodi (Priloga 1).
ali
- 3) vrednost HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol). (B, II)
ali
simptomi sladkorne bolezni in naključna glukoza v plazmi $\geq 11,1$ mmol/l (naključna pomeni kadar koli čez dan, ne glede na zadnji obrok hrane; značilni simptomi sladkorne bolezni so poliurija, polidipsija in nepojasnjena izguba telesne mase). (B, I)

Pri osebah brez simptomov diagnozo postavimo na osnovi dveh pozitivnih rezultatov dveh različnih metod iz istega vzorca ali s pozitivnima rezultatoma iste metode iz dveh različnih vzorcev, ki ju praviloma odvezamemo na različna dneva. Če je rezultat samo enega testa v diagnostičnem območju, tega ponovimo. Za boljše razumevanje diagnostičnih možnosti glej Tabela 1.

Tabela 1. Diagnostične možnosti pri presejanju oz. postavitvi diagnoze sladkorna bolezen.

	HbA1c $\geq 6,5$ %			Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l	Glukoza v plazmi po 2 urah $\geq 11,1$ mmol/l
HbA1c $\geq 6,5$ %	določitev	možna	iz istega vzorca*	določitev	možna iz istega vzorca
Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l	določitev	možna	iz istega vzorca	določitev	na drug dan
Glukoza v plazmi po dveh urah $\geq 11,1$ mmol/l	določitev	možna	iz istega vzorca	določitev	na drug dan

*Čeprav HbA1c odraža dolgoročno vrednost glikemije, je zaradi velike variabilnosti metode (določanja HbA1c) še vedno potreben potrditveni test, ki pa časovno ni opredeljen.

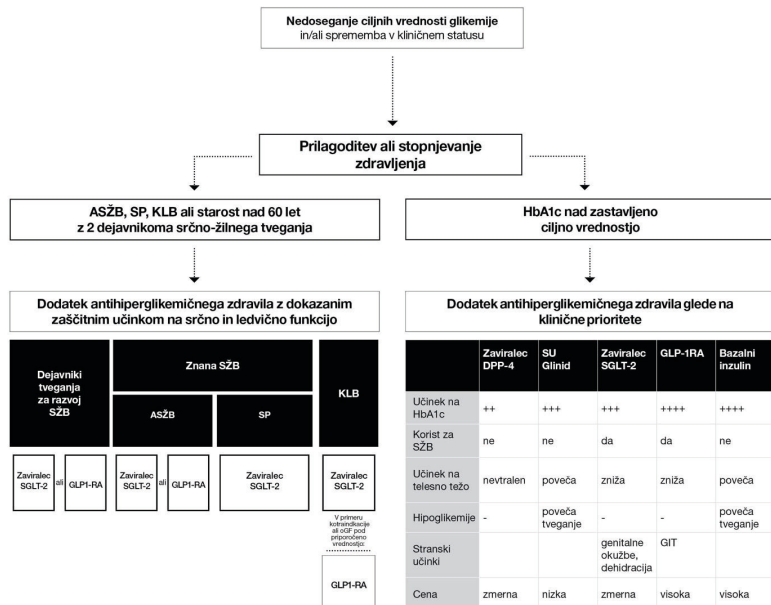
2. Zdravljenje z zdravili

Čeprav se cilji glikemije niso bistveno spremenili, se precej spreminja pristop za doseganje teh ciljev. Poudarjamo pomen intenziviranega zdravljenja hiperglikemije ob odkritju sladkorne bolezni. Praviloma začnemo pri nefarmakološkem zdravljenju in HbA1c > 7,0 % hkrati z dodatkom zdravil, ki je največkrat metformin (6). Pri HbA1c > 9,0 % praviloma začnemo ob nefarmakološkem zdravljenju z dvotirnim peroralnim zdravljenjem. Če ima oseba simptomatsko hiperglikemijo, uvedemo inzulin ali zdravilo iz skupine sulfonilsečnin (7). Nove smernice pomagajo pri izbiri zdravil v primeru pridružene aterosklerotične srčno-žilne bolezni – terapevtski pristop vključuje zdravilo iz skupine zaviralcev kanalčkov SGLT-2 (iSGLT-2) z dokazanim ugodnim učinkom na aterosklerotično srčno-žilno bolezen ali agonist receptorjev GLP-1. Pri srčnem popuščanju in kronični ledvični bolezni je antihiperglikemik izbire iSGLT-2. V primeru debelosti je smiselno uporabiti antihiperglikemik, ki pomaga pri znižanju telesne mase, to so zdravila iz skupine GLP-1 receptorskih agonistov in iSGLT-2 (Shema 2).

Vsa zdravila imajo določene pogoste neželene učinke, ki jih upoštevamo pri izbiri zdravila, ter poskušamo izbrati tisto zdravilo, ki bo za osebo s sladkorno boleznijo optimalno. V pomoč je povzetek skupin zdravil, v katerem so opisani glavni ugodni učinki in potrebni previdnostni ukrepi, navedeni pa so tudi običajni in maksimalni odmerki zdravil, ki so na voljo za uporabo v Sloveniji (7).

Smernice tudi poudarjajo, da prvo zdravljenje v obliki injekcij ni inzulin, temveč glede na rezultate randomiziranih raziskav o učinkovitosti in varnosti pred hipoglikemijami agonist receptorjev GLP-1 (7).

Shema 2. Algoritem stopnjevanja zdravljenja pri pridruženih boleznih.



3. Edukacija in samokontrola.

Poudarjamo, da je pri doseganju sodelovanja pri zdravljenju, kakovosti življenja in bolj-
ših izidov bolezni ključna edukacija oseb s sladkorno boleznijo. Omogočimo jo ob odkritju

sladkorne bolezni ter ob poslabšanju bolezni, spremembi življenjskega sloga ali spremembi zdravljenja. Edukacijski programi naj bodo strukturirani. V pomoč pri izboljšanju izidov sladkorne bolezni so le, če trajajo vsaj 10 ur (8).

V osveženih smernicah namenjajo več prostora razlagi samovodenja sladkorne bolezni in smiselni samokontroli glukoze iz kapilarne krvi glede na način zdravljenja sladkorne bolezni in cilj, ki ga želimo doseči (tudi za osebe, ki se ne zdravijo z inzulinom). Izpostavljene so podskupine oseb, ki jim samokontrolo odsvetujemo – če ni del edukacije o pomenu posamezne izmerjene koncentracije glukoze oziroma za samovodenje oziroma če ni pogojev za spremembo življenjskega sloga ali zdravljenje z zdravili. Prvič je pri vodenju sladkorne bolezni tipa 2 opredeljeno tudi mesto novejših metod spremljanja glikemije v podkožju z različnimi senzorskimi sistemi.

4. Zdravljenje hiperglikemije v bolnišnici

Pri hospitaliziranih bolnikih hiperglikemijo opredelimo kot koncentracijo glukoze v krvi $> 7,8$ mmol/l. Vrednosti, ki so pomembno oziroma večkrat zapored višje od te vrednosti, zahtevajo ukrepanje. Pomembno je, da določimo vrednost HbA1c. Naprednejše metode spremljanja glikemije (kontinuirano spremljanje s podkožnimi senzorji) lahko uporabljamo, če so bolnik in zdravstveno osebje usposobljeni za uporabo (9).

Ciljne vrednosti glikemije so (10, 11):

- pri večini bolnikov $7,8\text{--}10,0$ mmol/l (A, I);
- strožji cilji ($6,1\text{--}7,8$ mmol/l) so primerni, če jih lahko dosežemo brez hipoglikemij (C, II);
- pri bolnikih, ki niso kritično bolni, pred obroki $< 7,8$ mmol/l in naključno $< 10,0$ mmol/l, če jih lahko dosežemo varno (E*, I);
- pri polimorbidnih bolnikih in pri bolnikih s kratko pričakovano življenjsko dobo so dopustne vrednosti glikemije do $14,0$ mmol/l, pri paliativnih bolnikih tudi višje.

5. Nealkoholna zamaščenost jeter

Nealkoholna zamaščenost jeter (*angl.* nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) in sladkorna bolezen tipa 2 sta zelo pogosto prisotni hkrati, zato se za to jetrno bolezen uveljavlja izraz z metabolnim sindromom povezana zamaščenost jeter (*angl.* metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease, MAFLD) (12). Naravni potek NAFLD je spremenljiv in pri večini bolnikov jetrna okvara ne napreduje do fibroze oziroma ciroze jeter, ki je končna oblika jetrne bolezni. Vendar pa pri osebah z NAFLD, zlasti z nealkoholnim steatohepatitisom (NASH) in/ali napredovalo fibrozo in hkratno sladkorno boleznijo tipa 2, beležimo pomembno večjo srčno-žilno obolevnost. Osebe z obema boleznima imajo večjo celokupno umrljivost, zato v smernicah priporočamo, da pri oseb s povišanimi vrednostmi AST oziroma ALT uporabimo točkovnik FIB-4, ki je prosto dostopen kot spletni kalkulator (vključuje bolnikovo starost ter laboratorijski izvid ALT, AST in trombocitov). Pri doseganju kritičnega števila točk na točkovniku FIB-4 sledi napotitev na elastografijo. Če potrdimo napredovalo fibrozo, bolnik potrebuje nadaljnjo hepatološko obravnavo (13).

Zdrav življenjski slog je trenutno edini priznani način zdravljenja NAFLD pri oseb s sladkorno boleznijo, a na naravni potek jetrne bolezni neposredno ali posredno vplivajo tudi določene skupine antihiperglikemičnih zdravil (13).

Ostalo

Smernice »na novo« priporočajo presejanje na morebitno prisotnost hipogonadizma ob pojavu simptomov (upad spolne funkcije, zmanjšanje mišične mase in telesne zmogljivosti,

kopičenje visceralnega maščevja, zmanjšanje mineralne kostne gostote), saj zdravljenje izboljša znake in simptome hipogonadizma ter kakovost življenja.

Poleg tega opredeljujejo, kdaj sta ob rednem kliničnem delu smiselni določanje avtoprotiteles na antigene trebušne slinavke in C-peptida ter genetsko testiranje na prisotnost monogeneske sladkorne bolezni.

ZAKLJUČEK

Z obnovljenimi smernicami za obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 želimo prispevati k sodobnemu zdravljenju oseb s sladkorno boleznijo tipa 2. Predvsem je naš cilj, da bo obravnava usklajena med ravnmi in med različnimi strokami. Da bo spoštljiva, individualizirana in usmerjena k človeku.

LITERATURA

1. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2018;42:Suppl 1:s10–s5.
2. Son JI, Rhee SY, Woo JT, Hwang JK, Chin SO, Chon S, et al. Hemoglobin a1c may be an inadequate diagnostic tool for diabetes mellitus in anemic subjects. *Diabetes Metab J* 2013;37:343–8.
3. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015;445:107–14.
4. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;33:562–8.
5. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;169:156–64.
6. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;44:Suppl 1:s15–s33.
7. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. In: Pongrac Barlovič D, ed. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022.
8. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:712–31.
9. American Diabetes A. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care* 2022;45:Suppl 1:s244–s53.
10. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–31.
11. AACE/ACE Glycemic Control Algorithm. *Endocr Pract* 2009;15:540–59.
12. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202–9.
13. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice* 2022;28:528–62.



PNEVMOLOGIJA

4/

PRISTOP K PLEVRALNEMU IZLIVU

MANAGEMENT OF PLEURAL EFFUSIONS

ZALA LEŠTAN RAMOVŠ, MATJAŽ TUREL

IZVLEČEK

Plevralni prostor je z veliko kapaciteto, negativnim podtlakom in prepustno membrano mesto najmanjšega upora za nabiranje proste tekočine. Za nastanek plevralnega izliva je odgovornih več kot 50 različnih bolezenskih entitet, ki jih moramo za uspešno obravnavo plevralnega izliva hitro prepoznati. V večini primerov diagnosticiranje zahteva pridobitev ustreznega vzorca plevralne tekočine. Pri laboratorijskem diagnosticiranju se opiramo na t. i. Lightova merila za razlikovanje med transudati in eksudati. V primeru transudatov gre za povečan transkapilarni hidrostatski tlak ali za znižan onkotski tlak in sama plevra ni bolezensko zajeta. Zdravljenje je usmerjeno v osnovni vzrok bolezni, med katerimi je najpogostejše srčno popuščanje. Pri eksudativnih izlivih je za razpoznanje vzroka potrebna nadaljnja laboratorijska, slikovna ali invazivna obravnavo. Trije najpogostejši vzroki eksudativnih izlivov so vnetja (lahko tudi zunaj pljuč), rakave bolezni in pljučna embolija. Uspešna prepoznavo vzroka izliva je najpomembnejši element v njegovem zdravljenju, predvsem pri lajšanju simptomov pa pomaga izpraznilna plevralna punkcija.

Ključne besede: plevralni prostor, plevralni izliv, transudat, eksudat, torakocenteza.

ABSTRACT

The large capacity, subatmospheric pressure and leaky membrane of the pleural space make it particularly susceptible to the accumulation of excess fluid. The differential diagnosis of the cause of a pleural effusion thus includes more than 50 different conditions that need to be taken into consideration. In most cases the diagnosis is based on the retrieval of a sample of pleural fluid. The first step in the evaluation of pleural fluid is the differentiation between transudates and exudates, based on Light's famous criteria. Transudates form as a consequence of increased transcapillary hydrostatic or decreased oncotic pressure with an intact pleural membrane, most commonly due to congestive heart failure. The management of a transudative effusion is contingent on the successful treatment of the underlying condition. If pleural fluid biochemistry confirms an exudative pleural effusion, further tests are needed. Infections (not necessarily of the lung), malignancy and pulmonary thromboembolisms are the three most common causes of an exudative pleural effusion. The proper elucidation of the underlying etiology of a pleural effusion is paramount to its successful treatment, while large volume thoracocentesis represents a useful tool in symptomatic therapy.

Keywords: pleural space, pleural effusion, transudate, exudate, thoracocentesis.

PLEVRALNI PROSTOR

Plevralni prostor je prostor z negativnim podtlakom, ki ga openjata parietalna in visceralna plevra, med katerima je razmik približno 10–30 mikrometrov. Pri zdravem človeku se vanj preko visokoprepustnega mezotelija parietalne in visceralne plevre precejajo tekočina in beljakovine iz sistemskega obtoka ter iz pljučnega intersticija. Plevralno tekočino nato absorbirajo limfne poti v parietalni plevri preko limfnih stomat, ki se odpirajo neposredno v plevralni prostor (1,2). Limfne poti parietalne plevre drenirajo v medrebrne limfne poti, nato v parasternalne in periaortne bezgavke ter desni limfni vod in torakalni vod (*ductus thoracicus*), ki se nato priključita sistemskemu obtoku v vtočišču desne in leve notranje vratne vene ter podključnične vene (3). Absorpcija in pretok limfe se lahko v primeru povečanega nastajanja plevralne tekočine kompenzatorno povečata za 30-krat (4).

Velika plevralna površina, prepusten mezotelij in negativen plevralni tlak spodbujajo k kopičenju tekočine v plevralnem prostoru. Določene bolezni dodatno posežejo v integriteto plevralne membrane, ki postane še bolj prepustna (vnetja). Po t. i. double-hit hipotezi se povečanemu nastanku plevralne tekočine pridruži še zmanjšana absorpcija tekočine v limfne poti parietalne plevre (pri plevritisu, plevralnih debelkah, zapori zgornje votle vene VCS ali limfatičnega voda (*ductus lymphaticus*)), kar vse doprinese k večfaktorski etiologiji plevralnega izliva (2).

MEHANIZEM NASTANKA IN ETIOLOGIJA IZLIVA

HIDROSTATSKI IN ONKOTSKI TLAK

Filtracijski tlak je povečan v primeru povišanega hidrostatskega tlaka v kapilarah bronhialnega obtoka ali znižanega hidrostatskega tlaka v perimikrovaskularnem pljučnem intersticiju. Kapilarni tlak je občutljiv predvsem na spremembe v sistemskem venskem tlaku. Tlak v perimikrovaskularnem intersticiju je odsev plevralnega tlaka. Če je znižan (npr. v primeru atelektaze pljučnega parenhima, ujetih pljuč), se to odraža z negativnim perimikrovaskularnim tlakom in povečanim filtracijskim tlakom (5).

Precejanje tekočine preko intaktnega mezotelija je povečano tudi pri znižanem intravaskularnem onkotskem tlaku, ki je odvisen od koncentracije serumskih beljakovin (predvsem albumina), npr. ob nefrotskem sindromu ali hipoalbuminemiji zaradi kaheksije, kroničnih vnetnih procesov ali kirurških posegov, predvsem v trebuhu. Glede na počasno naravo sprememb onkotskega tlaka je to redko glavni razlog plevralnega izliva, pač pa prispeva k hitrosti njegovega nastanka in njegovemu obsegu (6).

POVEČANA PREPUSTNOST PREGRADE

Povečana prepustnost mikrovaskularne pregrade se pod vplivom citokinov pojavlja pri okužbah, vnetjih neinfektivnega izvora in rakavih boleznih. V zadnjem času kot enega ključnih mediatorjev povečane kapilarne prepustnosti pri malignih in nemalignih (infektivnih) izlivih omenjajo predvsem žilni endotelni rastni dejavnik (*angl.* vascular endothelial growth factor, VEGF) (7). Ponavadi je zaradi oslabiljene prekapilarne vazokonstrikcije ob vnetju pridružena tudi povečana filtracija tekočine.

ZMANJŠANA ABSORPCIJA PLEVRALNE TEKOČINE

Absorpcija tekočine preko limfatičnih stomat parietalne plevre je lahko upočasnjena na račun znižanega plevralnega tlaka, motnje prehodnosti limfatičnih stomat (npr. pri empiemu, fibrozi, granulomatozi ali rakavi bolezni s prizadetostjo plevre), motnje v pretoku skupnih

limfnih poti (ob zapori torakalnega voda (*ductus thoracicus*) ali zgornje votle vene ali infiltracije intratorakalnih bezgavk) (8).

DRUGE TEKOČINE

V plevralni prostor lahko vdrejo tudi tekočine, kot so kri, limfa, izločki trebušne slinavke, žolč, urin in cerebrospinalna tekočina. Plevralni izliv lahko tvori tudi tekočina tujega izvora, npr. tekočina peroralnega dohranjevanja ali infuzijska tekočina.

TRANSUDAT VS. EKSUDAT

Transudat nastane zaradi povečanega pasivnega prehoda tekočine preko nedotaknjene pregrade (prepustnost ni povečana), medtem ko je za eksudat potrebna povečana mikrovaskularna prepustnost. Ta lahko nastane na ravni plevralnih kapilar, pljučnih kapilar ali kapilar v mediastinumu, retroperitoneju ali peritoneju, ko lokalni eksudativni izliv po intersticijskih poteh najmanjšega upora in preko diafragmalnih stomat prodre v podtlak plevralnega prostora. Pogosto se mehanizma nastanka plevralnega izliva prekrivata in dobimo izliv s karakteristikami nekje vmes, t. i. izliv nedoločenega izvora. Transudati so sicer najpogostejše posledica srčnega popuščanja, ki mu sledijo jetrni hidrotoraks, nefrotski sindrom, konstrikтивni perikarditis in zapora centralnih ven (6). Eksudativni izlivi so najpogostejše posledica pljučnice, rakave bolezni in pljučne embolije (1).

KLINIČNA SLIKA PLEVRALNEGA IZLIVA

ANAMNEZA

V pogovoru z bolnikom in s telesnim pregledom iščemo simptome in znake plevralnega izliva ter tudi bolezni, ki je do njega pripeljala (srčno popuščanje, pljučnica, pankreatitis, jetrna ciroza). Najpogostejša triada simptomov plevralnega izliva obsega dispnejo, kašelj in plevritično bolečino. Dispneja, sprva leže na zdravem boku, nato ob naporu in kasneje ob mirovanju, je posledica nepravilnega (lahko tudi invertiranega) položaja in okrnjene funkcije trebušne prepone ter okrnjenega delovanja dihalnih mišic, ki so v hiperekstendiranem položaju manj učinkovite. Zmanjšanje pljučnega volumna igra pri dispneji le manjšo vlogo, saj je volumen pljuč pri normalni komplianci pljuč in prsnega koša zmanjšan le za približno tretjino volumna plevralnega izliva, medtem ko se preostali volumen kompenzira z raztegom prsnega koša (9).

Kašelj je posledica draženja živčnih končičev v stisnjenih, lahko delno atelektatičnih pljučih.

Plevritična (od dihanja odvisna, zbadajoča) bolečina se prenaša iz parietalne plevre in plevralnih debelik, predvsem v primeru vnetij, okužb in prizadetosti plevre v sklopu rakave bolezni. Ponavadi je prisotna zgodaj v poteku bolezni, ko prizadeti plevari še drsita druga ob drugi in povzročata trenje oziroma draženje z bolečinskimi vlakni oživčenega parietalnega lista. Ob nastanku večjega izliva loči vneta lista plevre, zato so bolečine manjše (10).

Pri poizvedovanju o bolnikovih težavah povprašamo o trajanju simptomov, pridruženih boleznih ter o epidemiološki anamnezi in jemanju zdravil.

KLINIČNI STATUS

Pri telesnem pregledu vidimo asimetrijo gibanja prsnega koša – prizadeta stran je lahko širša in slabo sledi dihanju. V področju izliva zaznamo skrajšan poklep in oslavljen vokalni fremitus ter avskultatorno zamolkline. Nad izlivom, kjer so stisnjena pljuča, so lahko zvoki bronhialnega dihanja in egofonija (11).

RADIOLOGIJA PLEVRALNEGA IZLIVA

Sum na plevralni izliv potrdimo z rentgenskim slikanjem, ki izliv sprva prikaže kot konkavno bazalno zasenčenje, navadno v posteriornem frenikokostalnem sinusu. Na ta način lahko zaznamo izliv velikosti približno 200 ml. Ob nejasnosti ali sumu na enkapsuliran izliv lahko naredimo še posnetek leže na boku, kjer za prikaz izliva zadošča že približno 100 ml izliva. Bolj kot standardno rentgensko slikanje je za potrditev izliva občutljiv transtorakalna ultrazvočna preiskava, ki zazna že približno 50 ml tekočine, podobno kot CT (12). Hkrati lahko ocenimo ehogenost, homogenost in septiranost izliva ter prisotnost morebitnih vključkov. Zaznamo lahko tudi zadebelitve plevre, ki ob debelini > 3 mm potrjuje sum na eksudativni proces. Nodularno zadebeljena zlasti diafragemska plevra je močno sumljiva za rakavo bolezen.

Ocenimo tudi velikost izliva. Ta je minimalen, če zajema le frenikokostalni sinus, majhen, če ga lahko zaobjamemo v enem preseku konveksne abdominalne sonde, zmerno obsežen, če obsega en presek do dva preseka sonde, ter obsežen, če obsega več kot dva ekrana sonde.

Računalniška tomografija (CT) pomaga pri oceni izliva ter pljučnega parenhima, žilja in torakalne stene. Včasih je v pomoč tudi zajem zgornjega trebuha s trebušno slinavko in delom jeter (13).

DIAGNOSTIČNA PLEVRALNA PUNKCIJA

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Pri vsakem, predvsem enostranskem izlivu, pri katerem je razmik med visceralno plevro in parietalno plevro večji od 10 mm, moramo razmisliti o diagnostični plevralni punkciji. Pri tem upoštevamo bolnikovo stanje in delovno hipotezo etiologije plevralnega izliva. Z diagnostično punkcijo lahko počakamo pri utemeljenem sumu na transudat v sklopu srčnega popuščanja (obojestranski izliv, ki je lahko večji na desni strani, srčna bolezen, kardiomegalija, povišana vrednost proBNP), če ni suma na pridruženo okužbo plevralnega prostora ali hemotoraks (brez vročine, plevritične bolečine, izrazite asimetrije) ali morebiten malignom in ni potrebe po akutni razbremenitvi zaradi dihalne insuficience. V tem primeru sprva poskusimo z intenziviranjem diuretičnega zdravljenja in uvedbo ali prilagoditvijo zdravljenja srčnega popuščanja (15). Konzervativen pristop je indiciran tudi pri majhnem, brezsimptomnem izlivu zanesljivo potrjene etiologije (pljučna embolija, aktivna rakava bolezen) ali v primeru jasne jetrne ciroze in hipoalbuminemije. Pozorno opazovanje zadošča tudi ob ustreznem zdravljenju majhnega (< 300–500 ml) in enostavnega parapnevmoničnega izliva, ki se ne povečuje in ni organiziran.

Ultrazvočno vodena diagnostična plevralna punkcija sodi med manj invazivne diagnostične preiskave z nizko verjetnostjo krvavitve, zato jo lahko po potrebi opravimo pri vsakem bolniku (16,17). V literaturi večje tveganje krvavitve opisujejo le pri antiagregacijskem zdravljenju s klopidogetrelom, pri katerem ponekod priporočajo 5-dnevno ukinitve zdravljenja, če lahko ta čas s punkcijo počakamo (18). V praksi po diagnostični plevralni punkciji predvidevamo uporabo bolj invazivnih diagnostičnih in terapevtskih postopkov in tozadevno postopamo tudi pri ureditvi antikoagulacijskega in antiagregacijskega zdravljenja ter optimizaciji krvne slike, predvsem trombocitov.

MAKROSKOPSKO DIAGNOSTICIRANJE

Določene diagnoze lahko postavimo že na osnovi makroskopskega izgleda punktata. Empiem je klinična diagnoza na podlagi jasno gnojnega punktata. Makroskopska je lahko tudi diagnoza hemotoraks. Pri hilotoraksu je plevralni izliv mlečnega izgleda in se kljub

centrifugiranju ne zbistri, medtem ko ima pri psevdohilotoraksu biserni sijaj. Pri razlikovanju med obema entitetama nam pomaga tudi določitev trigliceridov (pri hilotoraksu > 110 mg/dl ali $> 1,24$ mmol/l) in holesterola (pri psevdohilotoraksu navadno > 200 mg/dl oz. razmerje holesterol/trigliceridi > 1) ter holesterolnih kristalov. Urinotoraks, sicer redka entiteta, ima tipičen vonj po urinu (19).

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Lightova merila

Najprej moramo ugotoviti, ali gre pri plevralnem izlivu za transudat ali za eksudat. Pri tem uporabljamo t. i. Lightova merila, s katerimi na osnovi vsebnosti in razmerja beljakovin in LDH določimo naravo izliva. Povišana vsebnost beljakovin kaže na povečano prepustnost membrane, medtem ko je LDH povečan v primeru aktivnega presnovnega dogajanja znotraj plevralnega prostora. Če je razmerje med beljakovinami v izlivu in serumskimi beljakovinami večje od 0,5 in/ali razmerje med LDH v izlivu in serumu večje od 0,6 in/ali LDH v izlivu več kot $2/3$ serumskega LDH, gre za eksudat (20). Izpolnjen mora biti vsaj eden od pogojev, a je pozitivna napovedna vrednost višja, bolj ko se oddaljuje od mejnih vrednosti. Dodatno se je kot občutljivo merilo za razlikovanje med eksudatom in transudatom v literaturi izkazal tudi holesterol v izlivu, pri čemer naj bi bilo razmerje med holesterolom v izlivu in holesterolom v serumu večje od 0,3 (21). Če gre za eksudat, so potrebne dodatne preiskave za določitev vzrokov eksudativnega izliva, med katerimi so najpogostejši okužba, maligni proces in pljučna embolija.

Pri transudatu se usmerimo v zdravljenje vzroka, npr. srčnega popuščanja ali jetrne ciroze. Lightova merila v približno četrtini primerov transudat lažno označijo kot eksudat. Pri mejnih vrednostih beljakovin v izlivu in kliničnem sumu na srčno popuščanje je koristna določitev albuminov v izlivu. Če je razlika med beljakovinami v izlivu in serumu večja od 3,1 g/dl oz. razlika med albumini v izlivu in serumu večja od 1,2 g/dl, gre zelo verjetno za transudat. Povišana vrednost NT-proBNP > 1500 pg/ml v izlivu temu pritrjuje (22).

Proteini v izlivu

Zelo visoke vrednosti proteinov > 5 g/dl vidimo pri tuberkuloznem plevritisu, medtem ko so izjemno nizke vrednosti $< 0,5$ g/dl značilne za urinotoraks, cerebrospinalno tekočino v izlivu ali iatrogeno ekstraplavazijo infuzijske tekočine v izliv (19).

Laktat dehidrogenaza

Povišana vrednost LDH je kazalnik povečane prepustnosti kapilar in hkrati posledica povečane celične presnove znotraj plevralnega prostora, npr. v primeru vnetja ali maligne bolezni. Absolutna vrednost LDH v izlivu nam pove manj kot njen trend skozi čas. S serijskimi meritvami lahko v primeru porasta vrednosti LDH indiciramo eskalacijo ukrepov ali potrdimo uspešnost zdravljenja, če se vrednost LDH znižuje (23,24).

Vrednost pH

Znižana vrednost pH v izlivu je posledica akumulacije laktata in ogljikovega dioksida v izlivu. Za določitev vrednosti pH plevralnega izliva moramo vzorec odvzeti anaerobno, ga prenesti v heparinizirano brizgo in določiti v aparatu za plinsko analizo krvi, da preprečimo hitro izgubo CO₂ iz vzorca. Rezidualni lidokain v brizgi nam da lažno nizke vrednosti pH (25). Ta je sicer znižan pod 7,2 pri naslednjih desetih bolezenskih stanjih: zapletenem parapnevmoničnem izlivu, predrtju požiralnika, izlivu revmatoidnega artritisa, prizadetosti plevre v sklopu tuberkuloze, rakavi bolezni s prizadetostjo plevre, hematotoraksu, sistemski acidozi, okužbi

s parazitom *Paragonimus westermani*, lopusnem plevritisu (z zvišano vrednostjo glukoze) ali urinatoraksu (24). Vrednost pH je pomembna predvsem v obravnavi parapnevmoničnega izliva, pri katerem se na njeni podlagi odločamo o potrebi pri drenaži.

Glukoza

Znižana koncentracija glukoze je povezana z znižano vrednostjo pH izliva. Lidokain ali zrak v brizgi na vrednost glukoze ne vpliva, zato koncentracija glukoze lahko nadomesti meritev vrednosti pH v pogojih, ko ne moremo zagotoviti ustreznih pogojev za optimalno vrednotenje meritve (26). Nizka koncentracija glukoze v plevralnem prostoru je posledica zmanjšane difuzije čez zadebeljeno plevro, povečane presnove in porabe glukoze. Vrednost glukoze, nižja od 3,33 mmol/l se pojavlja pri sedmih entitetah: parapnevmoničnem izlivu, rakavem izlivu, izlivu v sklopu tuberkuloze plevre, izlivu revmatoidnega artritisa (kjer so pogosto vrednosti < 1,66 mmol/l), hematotoraksu, okužbi s parazitom *Paragonimus westermani* ali eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom. Pri sistemske eritematoznem lupusu je vrednost glukoze pogosto višja od 4,44 mmol/l (14).

Amilaza

Amilaza v plevralnem izlivu lahko izvira iz žlez slinavk (predvsem v primeru predrtja požiralnika) ali iz trebušne slinavke (ob kroničnem pankreatitisu, pankreatikoplevralni fistuli, kjer so vrednosti lahko celo ekstremno povišane, tj. nad 4000 U/ml). Pomagamo si lahko z določitvijo izoencimov ali lipaze v izlivu, ki je v primeru izvora izliva iz trebušne slinavke povišana. Povišano amilazo (iz žlez slinavk) ima tudi 10 % malignomskih izlivov in ne pomeni nujno izvora tumorja v trebušni slinavki (27).

Revmatoidni faktor

Pri revmatskih boleznih lahko določimo revmatoidni faktor ali titer protitijednih protiteles (ANA) v izlivu. Revmatoidni faktor je pri izlivu v sklopu revmatoidnega artritisa lahko povišan, zelo specifična je vrednost titra nad 1:320 ali titer, ekvivalenten serumski vrednosti (28). V nasprotju z njim je ANA visoko občutljiv in uporaben presejalni test pri diagnosticiranju sistemskega eritematoznega lupusa, a za postavitev diagnoze ni dovolj specifičen, saj je povišan tudi pri 10–27 % ostalih izlivov (29).

Diferenciacija celic v plevralnem izlivu

Normalno je v plevralni tekočini približno 1700 celic na mikroliter, večinoma levkocitov (75 % makrofagov, 23 % limfocitov). Vrednosti nad 10.000 so zelo sumljive za empiem ali zapleten parapnevmonični izliv, a so občasno prisotne tudi pri rakavih boleznih, pankreatitisu, pljučni emboliji ali sistemskih vezivnotkivnih boleznih.

Bolj kot absolutne vrednosti je uporabna diferencialna krvna slika. Pri akutnih bolezenskih procesih pričakovano poraste vrednost nevtrofilcev, medtem ko so pri kroničnih procesih povišane vrednosti mononuklearnih celic. Več kot 10 % eozinofilcev v plevralnem izlivu vidimo najpogosteje pri procesih, pri kateri v plevralni prostor vstopi zrak ali kri (npr. pri iatrogeni poškodbi, pljučni emboliji, hematotoraksu). Za 25–35 % ostalih eozinofilnih izlivov je odgovoren maligni proces, pri katerem je delež eozinofilcev v povprečju nižji. Eozinofilci v plevralnem izlivu se pojavijo tudi pri azbestozi, reakcijah na zdravila, okužbi s paraziti ter eozinofilni granulomatozi s poliangiitisom (pri zadnjih dveh boleznih vidimo tudi nizko vrednost pH in glukoze ter visoko vrednost LDH). Plevralni izliv je limfocitni, če vsebnost limfocitov preseže 50 %, kar najpogosteje opažamo pri rakavih boleznih in tuberkulozi, lahko tudi pri revmatoidnem artritisu, bolezni IgG4 in hilotoraksu (19,24).

Pri sumu na hematotoraks nam pomaga določitev hematokrita, ki je v tem primeru > 50 % hematokrita periferne venske krvi. Vrednosti hematokrita 1–50 % vidimo najpogosteje pri malignem izlivu, pljučni emboliji ali iatrogeni poškodbi. Hematokrit pod 1 % tega v periferni krvi je klinično nepomemben (14).

Citopatološki pregled plevralnega izliva

Normalno v plevralnem izlivu pričakujemo nekaj mezotelnih celic. Te so odsotne, če mezotelij plevre prekriva fibrin, npr. v primeru tuberkuloze plevre ali zapletenega parapnevmoničnega izliva. Odsotne so lahko pri zajetosti plevre z malignim procesom. Tu so za določitev izvora malignih celic potrebne tudi specifične imunocitokemijske ali molekularne preiskave. Ob sumu na maligni plevralni izliv za potrditev diagnoze priporočamo do tri plevralne punkcije, s čimer diagnostični izplen povečamo s 60 % na 90 %. Na citološke preiskave pošljemo čim večji volumen izliva (po priporočilih najmanj 50 ml), saj se v primeru dovoljšnje koncentracije celic lahko oblikuje citoblok za genetske preiskave –sekvenciranje naslednje generacije (30).

Mikrobiološki izvidi

Ob sumu na okužbo plevralnega prostora pošljemo vzorce na mikrobiološke preiskave, razmaz po Gramu in kultivacijo. Za razpoznavo anaerobov uporabimo stekleničke za hemokulturo. Ob sumu na tuberkulozni plevritis lahko pošljemo vzorce v laboratorij za mikobakterije Univerzitetne klinike Golnik na kultivacijo ter pomnožitev nukleinskih kislin za sklop *Mycobacterium tuberculosis*.

IZPRAZNILNA PLEVRALNA PUNKCIJA

INDIKACIJE ZA IZPRAZNILNO PLEVRALNO PUNKCIJO

Določitev etiologije plevralnega izliva je ključna za nadaljnjo obravnavo, saj narekuje vzročno zdravljenje povoda za nastanek izliva. Morebitnemu vzročnemu zdravljenju je lahko komplementarna izpraznilna plevralna punkcija, ki je ob simptomatskem izlivu lahko indicirana ne glede na etiologijo in je tudi pomembna metoda v paliativni obravnavi bolnika. Opravimo jo v primeru dispneje ali dihalnega popuščanja, ki je posledica obsežnega izliva ali tiščanja in bolečine zaradi izliva. Izpraznilno punktiramo tudi nezapleten parapnevmonični izliv, če ga ocenjujemo na več kot 300–500 ml, ter izlive, pri katerih ocenimo, da bo vztrajanje izliva v plevralnem prostoru sprožilo organizacijski proces s posledicami na pljučni funkciji.

KONTRAINDIKACIJE ZA IZPRAZNILNO PUNKCIJO TER PRIPRAVA BOLNIKA

Kontraindikacije za izpraznilno punkcijo so bolnikovo nesoglasje ali nesodelujoč bolnik, vnetje kože in podkožja na mestu predvidenega vboda, motnje hemostaze (arbitrarno pri številu trombocitov < 100 (ali < 50) ali INR < 1,5 (ali < 2) ali hudi uremiji) in aktivno antitrombotično ali antikoagulantno zdravljenje. Acetilsalicilna kislina v preventivnem odmerku okvirno ni kontraindikacija za punkcijo. Antitrombotična zdravila ukinimo 5 dni pred punkcijo, nove oralne antikoagulate (*angl.* novel oral anticoagulants, NOAC) ob ustrezni ledvični in/ali jetrni funkciji 48 ur pred punkcijo ter Marevan 5 dni pred punkcijo oz. do zagotovljene ustrezne vrednosti INR. Od zadnjega odmerka nizkomolekularnega heparina v enkratnem terapevtskem odmerku mora pri normalni ledvični funkciji miniti vsaj 24 ur, v deljenem terapevtskem odmerku vsaj 12 ur, enako pri preventivnem odmerku (31).

IATROGENI ZAPLETI

Pri pravilno pripravljenem bolniku in pod nadzorom ultrazvoka je v rokah izkušenega izvajalca izpraznilna plevralna punkcija varen poseg. Najpogostejši zapleti so vazovagalna sinkopa, pnevmotoraks (0,6–2 %), reekspanzijski edem pljuč (0,01 %), hematotoraks (0,2 %), okužba

plevralnega prostora, zasevanje tumorja vzdolž punkcijskega kanala (npr. pri mezoteliomu) in nehotena punkcija jeter ali vranice (31). Zaradi možnih zapletov in bolnikovega udobja moramo pri potrebi po pogostih (okvirno že več kot treh) izpraznilnih plevralnih punkcijah razmisliti o definitivnih metodah zdravljenja, ki so glede na etiologijo bolezni plevrodeza s smukcem ali vstavitvov trajnega tuneliranega plevralnega katetra (PlevrX). Izpraznila plevralna punkcija je lahko tudi neuspešna, predvsem v fazi organiziranega, septiranega izliva ali pri t. i. sindromu ujetih pljuč, ko fibrinska obloga na plevri preprečuje reekspanzijo pljuč. Na ujeta pljuča moramo pomisliti pri dolgotrajnem in stabilnem izlivu s fiksimim mediastinumom ter volumsko skrčenimi pljuči na strani izliva ter pri morebitnem skladnem izvidu računalniške tomografije (CT). Pri simptomatskem izlivu pride v poštev predvsem kateter PlevrX (32). Problematičen je tudi hepatični hidrotoraks, ki ga zaradi hitrega precejjanja ascitesa skozi diafragmalne pore z izpraznilno punkcijo razbremenimo le za kratek čas in ga bolj učinkovito razrešimo s paracentezo in zdravljenjem z zdravili ter z razmislekom o morebitnih bolj definitivnih metodah oskrbe (kirurška plevrodeza, transjugularni intrahepatični portosistemski šant (TIPS), presaditev jeter) (33).

NAJPOGOSTEJŠI VZROKI EKSUDATIVNIH PLEVRALNIH IZLIVOV

OKUŽBA PLEVRALNEGA PROSTORA

Do okužbe plevralnega prostora lahko pride z neposrednim širjenjem iz priležnih tkiv pljuč, mediastinuma (tudi ob predrtju požiralnika) ali transdiafragmalno iz trebušne votline (npr. ob jetrnem abscesu) ter tudi hematogeno. Okužba plevralnega prostora je tudi pogost zaplet pri invazivnih internističnih in kirurških posegih v prsnem košu.

Vsak izliv ob bakterijski pljučnici, pljučnem abscesu ali zagonu vnetja v bronhiektazijah opredelimo kot parapnevmonični izliv. Približno 20–40 % bolnikov, hospitaliziranih zaradi bakterijske pljučnice, ima izliv, ki je v večini enostaven. Zapleten parapnevmonični izliv se pojavi pri približno 7 % bolnikov z bakterijsko pljučnico. Najpogostejši povzročitelji so bakterije skupine *Streptococcus anginosus*, po Gramu pozitivni aerobi (skupaj obe skupini predstavljata 65 % vseh patogenov), *Staphylococcus aureus* (11%), po Gramu negativni aerobi (9 %) in anaerobi (20 %) (34,35).

Faze okužbe plevralnega prostora – eksudativna faza

Naravno napredovanje okužbe plevralnega prostora, ki nastane s širjenjem iz priležnih tkiv, obsega sterilno eksudativno fazo, fibropurulentno fazo in fazo organizacije. V eksudativni (akutni) fazi se v plevralnem prostoru kot posledica delovanja citokinov vnetnega odziva in povečane prepustnosti kapilar plevre hitro nabira sterilni eksudat z relativno nizko vrednostjo LDH. Vrednost pH je > 7,2, vrednost glukoze > 2,22 mmol/l, število celic pa nizko. Ker gre za sterilno vnetje, ostanejo bakterijske kulture brez rasti. V tej fazi za resolucijo vnetja ponavadi zadošča ustrezno antibiotično zdravljenje osnovne okužbe. Pri manjšem, brezsimptomnem izlivu (navadno < 2 cm debeline ali < 300–500 ml) diagnostična punkcija ob dobrem nadzoru in sledenju niti ni nujna. Potreba po praznjenju plevralnega prostora (lahko v obliki enkratne izpraznilne torakocenteze) je odvisna od velikosti izliva in simptomov, ki jih povzroča izliv (36,37).

Fibropurulentna faza

V fibropurulentni (prehodni) fazi so v plevralnem prostoru bakterije, številni levkociti, predvsem nevtrofilci, ter celični drobir in fibrinske obloge, ki tvorijo membrane in lokulacije znotraj plevralnega prostora, ki jih vidimo na ultrazvočni preiskavi. Vrednost pH je < 7,2, vrednost

glukoze $< 2,22 \text{ mmol/l}$, vrednost LDH pa pogosto nesorazmerno poraste in kaže na potrebo po drenaži. Pri neposredni inokulaciji plevralnega prostora zaradi hematogenega razsoja, iatrogenega vnosa ali predrtja vnetnega procesa neposredno v plevralni prostor sterilne eksudativne faze ni in vstopimo neposredno v fibropurulentno fazo. Klinični korelat fibropurulentne faze je empiem, ki je makroskopska in ne biokemijska diagnoza. Sanacija okužbe poleg ustreznega zdravljenja z antibiotiki zahteva drenažo plevralnega prostora, zaradi lokulacije izliva pa pogosto tudi fibrinolizo. Če drenaža ni uspešna, se poslužujemo predvsem videotorakoskopske toaleta (37,38).

Faza organizacije

V fazi organizacije (kronični fazi) zaradi dolgotrajnega vnetja, razrasti kapilar in aktivacije fibroblastov ter tvorbe kolagena nastanejo plevralne debelike, ki so vsaj delno nepovratna funkcijska okvara. V plevralnem prostoru je navadno jasen gnoj. Kronični bolnik je glede na simptome podoben bolniku z rakom. Poleg antibiotičnega zdravljenja je največkrat potrebna kirurška oskrba. V primeru sanacije okužbe in rezidualnega fibrotoraksa je lahko indicirana dekortikacija (39).

PLEVRALNI IZLIV PRI PLJUČNI EMBOLIJI

Ena bolj pogosto spregledanih diagnoz pri bolniku z neopredeljenim eksudativnim plevralnim izlivom je pljučna embolija. Običajno gre za manjše enostranske ali obojestranske plevralne izlive, pri katerih je v diferencialni krvni sliki (DKS) pogosta blaga eozinofilija. Dvakrat bolj pogosti so pri bolnikih s pljučno embolijo in pljučnim infarktom. Maksimalno velikost navadno dosežejo do tretjega dne in se nato počasi resorbirajo. Če se izliv pojavi kasneje, moramo za izključitev hemotoraksa in okužbe plevralnega prostora opraviti diagnostično punkcijo ali za izključitev vnovične pljučne embolije ponoviti CTA (40).

IZLIV PRI MALIGNI BOLEZNI

Izliv pri maligni bolezni je pogost in večfaktorski. Skoraj 50 % plevralnih izlivov in 75 % eksudatov je posledica rakave bolezni. Od vseh malignih izlivov je 35 % posledica pljučnega raka. Le v 5,5 % paramalignih izlivov je pljučni tumor kirurško odstranljiv. V teh primerih gre navadno za izlive, ki so posledica zapore dihalne poti in posledične atelektaze z dodatno negativizacijo plevralnega plaka ter pasivnim prehodom tekočine po poti tlačnega gradienta v plevralni prostor. Pri maligni bolezni so pogosti tako parapnevmonični izlivi kot izlivi zaradi pljučne embolije. Neposredno so lahko posledica maligne zajetosti limfnih poti in bezgavk ter kasneje neposrednega širjenja ali zasevanja bolezni v plevralni prostor. Ob sumu na maligni izliv moramo biti vztrajni in pridobiti tri dovolj velike (vsaj 50-mililitrske) vzorce za citološko preiskavo. V primeru citološko negativnih vzorcev ter visokega diagnostičnega suma se poslužujemo tudi bolj invazivnih metod, kot so torakoskopija, CT-vodena debeloigelnna punkcija ali videotorakoskopska operacija (41,42). Poleg onkološkega zdravljenja je oskrba plevralnega izliva pomembna osnova simptomatskega zdravljenja, predvsem ob upoštevanju simptomov in hitrosti nastajanja izliva ter napovedi izida bolezni. Ameriško torakalno združenje (*angl.* American Thoracic Society, ATS) in Evropsko respiratorno združenje (*angl.* European Respiratory Society, ERS) svetujeta poskus ultrazvočno vodene izpraznilne torakocenteze velikega volumna izliva, s katero ocenimo sposobnost pljuč, da se razpnejo. V primeru razpetih pljuč se lahko poslužimo tako plevrodeze s smukcem kot vstavitve trajnega katetra PlevrX katetra (predvsem kot ambulantno metodo, ki ne zahteva hospitalizacije). V primeru neuspešnosti plevrodeze ali ujetih pljuč je kateter PlevrX metoda izbire, pri kateri obstaja 20 % verjetnost spontane plevrodeze. Najpogostejši pomemben zaplet je okužba plevralnega prostora, pri kateri smernice kot prvo možnost danes svetujejo antibiotično zdravljenje brez

odstranitve katetra. Občasno se poslužujemo tudi večkratnih izpraznilnih punkcij (ob občasni potrebi po punkcijah ali prekratkem predvidenem preživetju, da bi bolniku definitivne metode oskrbe dejansko koristile). Ob tem moramo omeniti, da imajo novejši tarčni načini zdravljenja pogosto hiter in znaten ugoden učinek na resolucijo malignega izliva (43,44).

ZAKLJUČEK

Plevralni izliv je s številnimi možnimi bolezenskimi vzroki ena pogostejših diagnostičnih dilem v pnevmologiji. Izvid plevralne punkcije lahko pravilno tolmačimo le v luči širše klinične slike in izvidov komplementarnih laboratorijskih in slikovnih preiskav ter ob misli na možne diferencialne diagnoze. Odločitev o razbremenilni torakalni punkciji je odvisna od osnovnega bolezenskega procesa in bolnikove klinične slike.

LITERATURA

1. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10:219–25.
2. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin* 2013;23:1–10.
3. Miura T, Shimada T, Tanaka K, Chujo M, Uchida Y. Lymphatic drainage of carbon particles injected into the pleural cavity of the monkey, as studied by video-assisted thoracoscopy and electron microscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:437–47.
4. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004;84:385–410.
5. Casha AR, Caruana-Gauci R, Manche A, Gauci M, Chetcuti S, Bertolaccini L, Scarci M. Pleural pressure theory revisited: a role for capillary equilibrium. *J Thorac Dis* 2017;9:979–89.
6. Kinasewitz GT. Transudative effusions. *Eur Respir J* 1997;10:714–8.
7. Psatha A, Makris D, Kerenidi T, Daniil Z, Kiropoulos T, Gourgoulis K. A potential role for VEGF in the diagnostic approach of pleural effusions. *J Thorac Dis* 2016;8:1681–7.
8. Rice TW. Pleural effusions in superior vena cava syndrome: prevalence, characteristics, and proposed pathophysiology. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:324–7.
9. Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, Gary Lee YC, Singh B. Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:338–45.
10. Reamy BV, Williams PM, Odom MR. Pleuritic Chest Pain: Sorting Through the Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2017;96:306–12.
11. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician* 2014;90:99–104.
12. Hansell L, Milross M, Delaney A, Tian DH, Ntoumenopoulos G. Lung ultrasound has greater accuracy than conventional respiratory assessment tools for the diagnosis of pleural effusion, lung consolidation and collapse: a systematic review. *J Physiother* 2021;67:41–8.
13. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson F. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med* 2017;124:88–99.
14. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65:Suppl 2:ii4–ii17.
15. Freeman RK. Treatment options for patients with recurrent, symptomatic pleural effusions secondary to heart failure. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:363–7.
16. Puchalski JT, Argento AC, Murphy TE, Araujo KLB, Pisani MA. The safety of thoracentesis in patients with uncorrected bleeding risk. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:336–41.
17. Aljundi L, Chaar A, Boshara P, Shiari A, Gennaoui G, Noori Z, et al. Incidence of bleeding in patients on different anticoagulants and antiplatelet therapies undergoing thoracentesis. *BMJ Open Respir Res* 2021;8: e000874.
18. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Addendum of newer anticoagulants to the SIR consensus guideline. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:641–5.
19. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii4-17.
20. Porcel JM, Light RW. Pleural Fluid Analysis: Are Light's Criteria Still Relevant After Half a Century? *Clin Chest Med* 2021;42:599–609.

21. Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does This Patient Have an Exudative Pleural Effusion?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA* 2014;311:2422–31.
22. Porcel JM. Pleural effusions from congestive heart failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:689–97.
23. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Resp J* 1997;10:476–81.
24. Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med* 2018;378:740–51.
25. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJO, Lee YCG. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:483–90.
26. Fitzgerald DB, Leong SL, Budgeon CA, Murray K, Rosenstengal A, Smith NA, et al. Relationship of pleural fluid pH and glucose: a multi-centre study of 2,971 cases. *J Thorac Dis* 2019;11:123–30.
27. Branca P, Rodriguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001;161:228–32.
28. Avnon LS, Abu-Shakra M, Flusser D, Heimer D, Sion-Vardy N. Pleural effusion associated with rheumatoid arthritis: what cell predominance to anticipate? *Rheumatol Int* 2007;27:919–25.
29. Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madronero AB, Bielsa S, et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2007;16:25–27.
30. Porcel JM. Diagnosis and characterization of malignant effusions through pleural fluid cytological examination. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:362–8.
31. Cantey EP, Walter JM, Corbridge T, Barsuk JH. Complications of thoracentesis: incidence, risk factors, and strategies for prevention. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:378–85.
32. Feller-Kopman D. Nonexpandable Lung: More Than Just a Call from Radiology. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1240–2.
33. Lv Y, Han G, Fan D. Hepatic Hydrothorax. *Ann Hepatol* 2018;17:33–46.
34. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, Iltott N, Corcoran JP, Bedawi EO, et al. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. *Lancet Microbe* 2022;3:e294–e302.
35. Foster S, Maskell N. Bacteriology of complicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:319–23.
36. Porcel JM. Distinguishing complicated from uncomplicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:346–51.
37. Ferreiro L, Porcel JM, Bielsa S, Toubes ME, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Management of pleural infections. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:521–35.
38. Addala DN, Bedawi EO, Rahman NM. Parapneumonic Effusion and Empyema. *Clin Chest Med* 2021;42:637–47.
39. Sorino C, Mondoni M, Lococo F, Marchetti G, Feller-Kopman D. Optimizing the management of complicated pleural effusion: From intrapleural agents to surgery. *Respir Med* 2022;191: 106706.
40. Findik S. Pleural effusion in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:347–54.
41. Kaul V, McCracken DJ, Rahman NM, Epelbaum O. Contemporary Approach to the Diagnosis of Malignant Pleural Effusion. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1099–106.
42. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65:Suppl 2.
43. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:839–49.
44. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2018;52: 1800349.

ZAVIRALCI RECEPTORJEV BETA IN OBSTRUKTIVNE BOLEZNI PLJUČ

β BLOCKERS AND OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

SABINA ŠKRGAT

IZVLEČEK

Srčno-žilne bolezni so pogoste pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč. Eden temeljev zdravljenja srčno-žilnih bolezni, kot so popuščanje srca, motnje srčnega ritma in ishemična bolezen srca, so antagonisti β (blokatorji β). Čeprav imajo blokatorji receptorjev β prijemališča in afinitete do različnih podtipov receptorjev β , še vedno ostaja negotovost pri njihovem predpisu, torej pri zdravljenju bolnikov, ki imajo hkrati obstruktivno bolezen pljuč in srčno-žilno bolezen. V starejših priporočilih za zdravljenje astme so odsvetovali prejemanje vseh blokatorjev receptorjev β , medtem ko v novejših priporočilih dovoljujejo predpis kardioselektivnih blokatorjev β_1 pod nadzorom ustreznih specialistov. Pri vsakem bolniku moramo presoditi, ali so pričakovane koristi zdravila večje od tveganja zapletov. Če je temu tako, svetujemo uporabo visokoselektivnih blokatorjev β_1 v najnižjem klinično učinkovitem odmerku. Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) kardioselektivni blokatorji β_1 ne povzročajo neželenih respiratornih učinkov in zmanjšanja pljučne funkcije (merjene s FEV1) v primerjavi s placebom in tudi ne zmanjšujejo bronhodilatatornega odgovora na agoniste β_2 . To se je izkazalo tudi pri bolnikih z napredovalo KOPB. Pri bolnikih s KOPB svetujemo predpis kardioselektivnega blokatorja β pri jasni kardiološki indikaciji.

Ključne besede: selektivni blokatorji β , neselektivni blokatorji β , astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, srčno-žilna bolezen.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are common in patients with obstructive lung diseases. β antagonists (β blockers) are one of the cornerstones in the treatment of cardiovascular diseases such as heart failure, rhythm disorders and ischaemic heart disease. Although β -blockers have grip and affinity to different β -blockers, there is still uncertainty in the regulation of β -blockers and thus the treatment of patients with obstructive lung disease and cardiovascular disease at the same time. Recommendations for the treatment of asthma with an earlier date have advised against receiving all β -blockers, and more recent recommendations allow use of cardioselective β_1 -blockers with the supervision of appropriate specialists. Each individual patient is advised to consider whether the expected benefit of the prescription outweighs the risk of complications. If this is the case, the use of highly selective β_1 blockers at the lowest dose that is clinically effective is advised. In patients with COPD, the regulation of cardio selective

β1 blockers does not cause side effects and decreases in pulmonary function (as measured by FEV 1) compared to placebo and does not reduce bronchodilator response to β 2 agonists. This has also been shown in patients with advanced COPD. In patients with COPD, the prescription of cardioselective β blocker is advised in case of clear cardiological indication.

Keywords: selective β blockers, non selective β blockers, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease.

UVOD

Srčno-žilne bolezni so pogoste pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč. Po nekaterih ocenah in modelih kaže, da imajo bolniki z astmo približno dvakrat večje tveganje koronarne bolezni in možganske kapi kot bolniki brez nje (1). Razširjenost (prevalenca) srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) je visoka in znaša 25 % za ishemično bolezen srca, 27 % za srčno popuščanje in 19 % za motnje srčnega ritma (2).

Agonisti β (agonisti β2) so zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju tako astme kot tudi kronične obstruktivne bolezni pljuč. Po drugi strani so antagonisti β (blokatorji β) temelj zdravljenja srčno-žilnih bolezni, kot so srčno popuščanje, motnje srčnega ritma in ishemična bolezen srca (3). Čeprav imajo blokatorji receptorjev β prijemališča in afinitete do različnih podtipov receptorjev β, še vedno obstaja negotovost pri predpisu blokatorjev receptorjev β, torej pri zdravljenju bolnikov, ki imajo obstruktivno bolezen pljuč in srčno-žilno bolezen hkrati. Ta negotovost verjetno izhaja še iz poročil in raziskav izpred več kot 50 let, v katerih so preučevali nekardioselektivne blokatorje receptorjev β pri bolnikih z astmo in ugotavljali poslabšanje pljučne funkcije ob njihovi uporabi (4).

FARMAKOLOGIJA BLOKATORJEV RECEPTORJEV B

β-adrenoceptorji

Obstajajo trije različni podtipi adrenoreceptorjev β – adrenoreceptorji β1, adrenoreceptorji β2 in adrenoreceptorji β3. Adrenoreceptorji β1 prevladujejo v srcu, kjer je razmerje adrenoreceptorjev približno 7 : 3, kateholaminska stimulacija pa vodi v pozitiven inotropni in kromotropni učinek (5).

Adrenoreceptorji β2 prevladujejo v gladkih mišicah dihalne poti, a so prisotni tudi v srcu, skeletnih mišicah in perifernem žilju (6).

Adrenoreceptorji β3 so primarno v maščobnem tkivu, sečnem mehurju pa tudi v srčnih preddvorih in perifernem žilju. Vpleteni so v presnovne interakcije, ne kaže pa, da bi bili vpleteni v delovanje gladkih mišic dihalne poti (7).

Relativna β1-selektivnost

Neselektivni blokatorji β, kot so propranolol, sotalol in timolol, se vežejo in blokirajo tako adrenoreceptorje β1 kot tudi adrenoreceptorje β2. Kardioselektivni blokatorji β1 (npr. metoprolol, bisoprolol in atenolol) povzročijo večjo inhibicijo adrenoreceptorjev β1 kot adrenoreceptorjev β2. Nekateri kardioselektivni blokatorji β1 imajo manj β2-zaviralnega učinka kot drugi. Relativne afinitete *in vitro* (adrenoreceptorji β1 : adrenoreceptorji β2) prikazujemo v Tabeli 1. Njihov razpon je širok, od 13,5 (za bisoprolol) do 2,3 (za metoprolol) (8–10). Selektivnost blokatorjev β1 je odvisna tudi od odmerka in se s povečevanjem odmerka katerega koli kardioselektivnega blokatorja β1 zmanjšuje (10).

Intrinzična simpatikomimetična aktivnost in inverzni agonizem

Nezasedeni adrenoreceptorji β imajo svojo bazalno raven aktivnosti. Večina blokatorjev β ne preprečuje zgolj vezave kateholaminov, ampak vpliva tudi na bazično aktivnost adrenoreceptorjev (11). Blokatorji β , ki lahko z vezavo povečujejo bazalno aktivnost receptorjev, imajo intrinzično simpatikomimetično aktivnost (*angl.* intrinsic sympathomimetic activity, ISA) in jih imenujemo tudi šibki parcialni agonisti (12). Tak je na primer labetalol.

Blokatorji β , ki povzročijo zmanjšanje bazalne aktivnosti receptorjev β , so inverzni agonisti, pri čemer gre za negativno intrinzično aktivnost (12). Primeri takih blokatorjev β so metoprolol, bisoprolol, atenolol, nebivolol, carvedilol, nadolol, propranolol in timolol.

Tabela 1. Blokatorji β in njihova relativna β -adrenoreceptorska selektivnost, delni agonizem in inverzni agonizem (prirejeno po (13)).

	Kardioselektivni blokatorji $\beta 1$ (relativna selektivnost $\beta 1$ proti $\beta 2$)	Neselektivni blokatorji β (relativna selektivnost $\beta 1$ proti $\beta 2$)
Delni agonisti/ISA	acebutolol (2,4#) practolol (> 14,1#)	labetalol (2,5#) alprenolol (16,2#)
Inverzni agonisti	acebutolol (2,4#) practolol (> 14,1#) metoprolol (2,3#, 6,0¶) atenolol (4,7#, 5,7¶) bisoprolol (13,5#, 19,6¶) nebivolol (40,6¶)	carvedilol (4,5#) propranolol (8,3#) sotalol (12,0#) nadolol (23,4#) timolol (25,7#)

Legenda: relativna selektivnost z razmerjem 1 pomeni enako aktivnost na adrenoreceptorje $\beta 1$ in na adrenoreceptorje $\beta 2$; ISA – intrinzična simpatikomimetična aktivnost; # –BAKER et al. (10); ¶ – LADAGE et al. (13).

BLOKATORJI RECEPTORJEV B IN ASTMA

Skušali bomo odgovoriti na vprašanje, ali predpis kardioselektivnih blokatorjev $\beta 1$ in neselektivnih blokatorjev β spremeni izid obravnave bolnikov z astmo – sprememba/zmanjšanje FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi), poslabšanje astme, bolnišnične obravnave in smrtni izid astme.

Čeprav blokatorji receptorjev β pri občutljivih posameznikih lahko sprožijo poslabšanje astme, jih v klinični praksi bolnikom z astmo predpisujemo samo, če pričakovane koristi odtehtajo tveganje zapletov s poslabšanjem. Podatki kliničnih raziskav kažejo, da kardioselektivne blokatorje β bolniki načeloma dobro prenašajo. V metaanalizah ugotavljajo, da so neugodni simptomi na dihalih odvisni od stopnje kardioselektivnosti, odmerka zdravila in individualnega odgovora. Ob tolmačenju omenjenih dejstev izpostavljamo, da so obstoječe klinične raziskave temeljile na preučevanju akutnega odziva na blokator β v kontroliranih pogojih in pri izbrani populaciji (8). V raziskavi, ki so jo opravili Morales in sodelavci (8), se je izkazalo, da pri blagi do zmerno stabilni astmi dajanje selektivnih blokatorjev β v srednjem do visokem odmerku povzroči zmanjšanje FEV1 za 7 % ($p < 0,001$), pri čemer so zmanjšanje FEV1 za 20 % in več opazili pri enem od 8 bolnikov ($p = 0,03$). Ob tem so le pri enem bolniku (od 33 bolnikov) zabeležili poslabšanje dihalnih simptomov, kar je bilo statistično nepomembno ($p = 0,18$). Manjšina občutljivih bolnikov je torej imela klinično pomembne učinke, med njimi verjetno bolniki s povečanim holinergičnim tonusom.

Pri bolnikih, ki so prejeli neselektivni blokator β , so ugotovili zmanjšanje vrednosti FEV1 v povprečju za 10 % ($p < 0,001$). Pri enem bolniku na 13 bolnikov so zabeležili tudi poslabšanje respiratornih simptomov, kar je bilo statistično pomembno ($p = 0,02$). Vrednost FEV1 se je pri enem od devetih bolnikov znižala za 20 % in več (8).

Ker ni bilo jasno, ali rezultati iz nadzorovanih okolij veljajo tudi v resničnem svetu, so v okviru iste raziskovalne skupine zgodbo razvijali dalje in preučevali, kaj se dogaja s poslabšanji astme v resničnem svetu, kjer imajo bolniki aktivno astmo in srčno-žilno bolezen (16). Ugotovili so, da pri teh bolnikih ob uporabi kardioselektivnih blokatorjev β ne obstaja povečano tveganje poslabšanja astme, pri bolnikih, ki uporabljajo neselektivne blokatorje β pa ugotovljamo povečano tveganje poslabšanja astme. Zdravljenje pričnemo z nizkimi do zmernimi odmerki selektivnih blokatorjev beta receptorjev. Dolgoročni predpis nizkega do zmernega odmerka ni povezan z večjim tveganjem zmerne ali hudega poslabšanja astme, kar lahko pojasnimo s povečanim izražanjem receptorjev β_2 pri bolnikih z astmo, ki hkrati prejemajo blokatorje receptorjev β (15).

Pri **dajanju neselektivnega blokatorja v oko** so zabeležili pomembne padce FEV1 v povprečju za 11%, pri enem od treh bolnikov pa je prišlo do padca FEV1 za 20% in več. (16).

Priporočila za klinično prakso

a) Neselektivni blokatorji β

Čeprav se zdi, da nekateri bolniki z astmo neselektivne blokatorje receptorjev β dobro prenašajo, obstaja večje tveganje bronhokonstrikcije in s tem oslabiljenega odgovora na agoniste β kot pri reševalnih zdravilih. Opisujejo primere smrtnih izidov (15). Predpis neselektivnih blokatorjev β pri bolnikih z astmo torej odsvetujemo (13,16).

b) Selektivni blokatorji β

V starejših priporočilih za zdravljenje astme prejetje vseh blokatorjev receptorjev β odsvetujejo, medtem ko v novejših priporočilih dovoljujejo predpis kardioselektivnih blokatorjev β_1 pod nadzorom ustreznih specialistov. Pri vsakem bolniku moramo pretehtati, ali so pričakovane koristi zdravila večje od tveganja zapletov (17). V tem primeru svetujemo visokoselektivne blokatorje β_1 v najnižjem klinično učinkovitem odmerku. Še vedno verjetno obstajajo bolniki z astmo, ki jim zaradi strahu pred zapleti tovrstnega zdravljenja selektivnega blokatorja β_1 ne predpišemo in imajo zato morda slabši izid zdravljenja srčno-žilne bolezni.

BLOKATORJI RECEPTORJEV B IN KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN

Bolniki s KOPB trpijo za pridruženimi boleznimi, tj. komorbidnostmi. Razširjenost (prevalenca) srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s KOPB je približno 25 % za ishemično bolezen srca (IBS), 27 % za popuščanje srca in 19 % za motnje srčnega ritma (18). Poleg kajenja in sedečega načina življenja imajo KOPB in srčno-žilne bolezni tudi druge skupne imenovalce oziroma patogenetske mehanizme, kot sta povečano sistemsko vnetje ter neravnovesje med proteazami in antiproteazami (19). Bolniki, ki imajo srčno-žilni bolezen pridruženo KOPB, imajo večje tveganje neugodnega izida zdravljenja v primerjavi z bolniki brez KOPB. Bolniki, ki so hospitalizirani zaradi srčnega popuščanja ali imajo premostitveni koronarni poseg in hkrati KOPB, imajo povečano tveganje za neugoden izid zdravljenja in smrt (20). Še vedno obstajajo bolniki z neprepoznano srčno-žilno boleznijo. Pri bolnikih s KOPB s prepoznano srčno-žilno boleznijo je ta zaradi pogostejše odtegnitve blokatorja β nezadovoljivo zdravljena (20).

KOPB in srčno popuščanje

Neprepoznano popuščanje srca lahko oponaša ali spremlja poslabšanje KOPB. Med bolniki, ki so intubirani in mehansko predihavani zaradi hiperkapnične dihalne odpovedi, je 40 % bolnikov z disfunkcijo levega prekata (21). Zdravljenje s selektivnimi blokatorji receptorjev β_1 izboljša preživetje in ga priporočamo za bolnike s srčnim popuščanjem, ki imajo tudi KOPB. Svetujemo torej, da selektivne blokatorje β_1 uporabljamo za zdravljenje prepoznanega srčnega popuščanja pri bolnikih s KOPB, odsvetujemo pa uvajanje selektivnih blokatorjev β_1 z namenom zmanjšanja pogostosti poslabšanj KOPB kot take (21,22). Z zdravljenjem srčnega popuščanja pri bolnikih s KOPB zmanjšamo obolevnost in smrtnost (23).

KOPB in ishemična bolezen srca (IBS)

Tveganje srčno-žilnega dogodka je po epizodi poslabšanja KOPB povečano. Kaže, da je pri bolnikih z visokim tveganjem za IBS lahko povečano še vsaj 90 dni po akutnem poslabšanju KOPB (smrt, miokardni infarkt, možganska kap, nestabilna angina pectoris, tranzitorna ishemična ataka) (21). Razlog ni jasen, a obstaja precej verjetna povezanost s hkratnim povečanim sistemskim vnetjem, ki spremlja poslabšanje KOPB. Povišane koncentracije sistemskih vnetnih označevalcev lahko inducirajo disfunkcijo miokarda in destabilizirajo aterosklerotične plake (24). Bolniki s KOPB po prebolelem miokardnem infarktu, ki imajo ob odpustu iz bolnišnice predpisan selektivni blokator receptorjev β , imajo kasneje manjšo umrljivost (ne glede na razlog) kot bolniki brez njegovega predpisa (25).

Priporočila za klinično prakso pri obravnavi bolnikov s KOPB

Dolgotrajno zdravljenje z blokatorji receptorjev β zmanjšuje tveganje smrti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, srčnim popuščanjem in koronarno boleznijo. Bolniki, ki imajo poleg srčno-žilne bolezni tudi KOPB, še vedno niso deležni zdravljenja z blokatorji β v enaki meri kot bolniki brez pridružene KOPB. Odklon je posledica strahu pred ojačanjem respiratornih simptomov pri bolnikih s KOPB. V pregledu raziskav zaključujejo, da predpis kardioselektivnih blokatorjev β_1 ne povzroča neželenih respiratornih učinkov in zmanjšanja pljučne funkcije (merjene s FEV₁) v primerjavi s placebom ter tudi ne zmanjšuje bronhodilatatornega odgovora na agoniste β_2 . To se je izkazalo tudi pri bolnikih z napredovalo KOPB. Pri bolnikih s KOPB svetujemo predpis kardioselektivnega blokatorja β pri jasni kardiološki indikaciji (26).

Uporabo neselektivnih blokatorjev β odsvetujemo (23). Bolniki, ki so uporabljali neselektivne blokatorje β so imeli večje tveganje hujših poslabšanj KOPB, pri čemer sta bila pomembna tako trajanje zdravljenja kot odmere neselektivnega blokatorja receptorja β . Težava pri uporabi neselektivnega blokatorja β je tudi slabši odziv na agonist β , ki se je pri uporabi teh zdravil zmanjšal za 13,4 % (27). V raziskavi izpostavljajo labetalol in propranolol, ki sta bila jasno povezana z večjim tveganjem poslabšanja bolezni in ju zato odsvetujemo (27).

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki imajo zaradi srčno-žilnega dogodka predpisan selektivni blokator receptorjev β , ugotavljamo manjšo smrtnost (ne glede na vzrok), manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja, manj možganskih kap in manj respiratornih zapletov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli neselektivni blokator receptorjev β . Selektivni blokatorji β imajo pri tej skupini bolnikov torej prednost pred neselektivnimi blokatorji β (28).

Dejstva, ki odpirajo dileme pri uporabi blokatorjev receptorjev β pri bolnikih s KOPB

V raziskavi BLOCK COPD (*angl.* B-Blockers for the Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) so preučevali učinek metoprolola na pogostost poslabšanj KOPB. Njihova hipoteza je bila, da predpis metoprolola pri bolnikih z velikim tveganjem

za ponovna poslabšanja KOPB zmanjša tveganje za te dogodke, in sicer brez učinka na pljučno funkcijo in dispnejo. Pomembno je, da so metoprolol indicirali zaradi KOPB in ne zaradi srčno-žilne bolezni kot take. Metoprolol je bil povezan z večjim tveganjem poslabšanja KOPB in z bolnišnično obravnavo, zato ga odsvetujemo pri bolnikih s KOPB z zmerno do hudo zaporo v dihalnih poteh in velikim tveganjem poslabšanja bolezni, ki nimajo hkrati tudi jasne srčno-žilne indikacije za predpis tega zdravila (22).

LITERATURA

1. Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, Eckstein N, Schueler R, Pizzaro C et al. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One* 2017;12: e0186820.
2. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD* 2005 3;2:35–41.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–e239.
4. Beumer HM. Adverse Effects of β -Adrenergic Receptor Blocking Drugs on Respiratory Function. *Drugs* 1974;7:130–8.
5. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999;51:651–90.
6. Wallukat G. The β -adrenergic receptors. *Herz* 2002;27:683–90.
7. Dessy C, Balligand JL. β_3 -adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues: emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv Pharmacol* 2010; 59: 135–63.
8. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of β -blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017;15:18.
9. Greefhorst AP, van Herwaarden CL. Comparative study of the ventilatory effects of three β_1 -selective blocking agents in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:417–21.
10. Baker JG. The selectivity of β -adrenoceptor antagonists at the human β_1 , β_2 and β_3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005;144:317–22.

11. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, et al. A unique mechanism of β -blocker action: carvedilol stimulates β -arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16657–62.
12. Floreani M, Foldi G, Cavalli M, Bova S, Giron MC, Varani K, et al. Characterization of intrinsic sympathomimetic activity of carteolol in rat cardiovascular preparations. *J Pharmacol Sci* 2004;95:115–23.
13. Bennett M, Chang CL, Tatley M, Savage R, Hancox RJ. The safety of cardioselective β_1 -blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open Res* 2021.
14. Ladage D, Schwinger RHG, Brixius K. Cardio-selective β -blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther* 2013;31:76–83.
15. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of β -blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017 15:18.
16. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of β blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:814–22.
17. Global Initiative for Asthma. 2018 Global strategy for asthma management and prevention. Date last updated: 20 December 2020. Dosegljivo 24.10.2022 na URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
18. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD* 2005 3;2:35–41.
19. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, Empel VPM, Bruijnzeel PLB, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:728–35.
20. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, Wedzichha JA, et al. Effect of β blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic health-care records. *BMJ* 2013; 347:f6650.
21. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Dosegljivo 24.10.2022 na URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
22. Dransfield MT, Voleker H, Bhatt SP et al. Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304–14.
23. Chad Wade R, Michael Wells J. Practical recommendations for the use of β -blockers in chronic obstructive pulmonary disease *Expert Rev Respir Med* 2020; 14: 671–8.
24. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091–9.
25. Andell P, Erlinge D, Smith JG, Sundstrom J, Lindahl B, James S, et al. β -Blocker Use and Mortality in COPD Patients After Myocardial Infarction: A Swedish Nationwide Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001611.
26. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003566.
27. Huang YL, Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang JY, Wang HC, et al. Impact of selective and nonselective β -blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2987–96.
28. Chung CM, Lin MS, Chang ST, Wang PC, Yang TY, Lin YS. Cardioselective versus β blockers after myocardial infarction in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 2022;97:531–46.

SPREMENJEN POGLED NA TUBERKULOZO V POGOJIH UKRAJINSKE BEGUNSKKE KRIZE

CHANGED VIEWS ON TUBERCULOSIS IN CONTEXT OF UKRAINIAN REFUGEE CRISIS

PETRA SVETINA

Izvleček

Tuberkuloza (TB) je bila do pandemije covid-19 najpogostejša nalezljiva bolezen z največjo smrtnostjo mednalezljivimi boleznimi. Predvidevamo, da bo TB po umiritvi pandemije covid-19 ponovno najpogostejša nalezljiva bolezen. Na področju nadzora nad epidemijo tuberkuloze v svetu smo v zadnjih 20 letih priča velikemu napredku na področju boljšega in hitrejšega diagnosticiranja ter bolj uspešnega zdravljenja s posledičnim zmanjšanjem umrljivosti. Zato je Svetovna zdravstvena organizacija postavila cilje, s katerimi bi odpravila TB do leta 2035. Pandemija covid-19 je »obrnila« vrsto let globalnega napredka na področju boja proti TB in po več kot desetletju je smrtnost zaradi TB ponovno porastla. V razmerah trenutne vojne v Ukrajini in množičnega razseljevanja se bojimo, da bo napredek v boju za odpravo tuberkuloze dodatno nazadoval, in upravičeno pričakujemo, da ne bomo dosegli zastavljenega cilja – izkoreninjenja tuberkuloze. Epidemiološke razmere glede TB so v Ukrajini drugačne kot v Sloveniji. Pojavnost (incidenca) TB v Ukrajini je višja, večji pa je tudi delež odpornih oblik TB, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje s pogostimi neželenimi učinki in slabšim izidom zdravljenja. Obolevajo mlajši in med bolniki s TB je večji delež oseb, ki so hkrati okužene s HIV in hepatitisom, kar dodatno otežuje zdravljenje. Pri obravnavi razseljenih oseb upoštevamo postopke preprečevanja prenosa okužbe ter postopke diagnosticiranja in zdravljenja TB, ki so enaki kot za prebivalce Slovenije. Sledimo veljavnim slovenskim priporočilom, ki upoštevajo priporočila ECDC in priporočila SZO, da bi v Sloveniji tudi v prihodnje vzdrževali dobro epidemiološko situacijo glede.

Ključne besede: tuberkuloza, ukrajinska begunska kriza, obravnava razseljenih oseb.

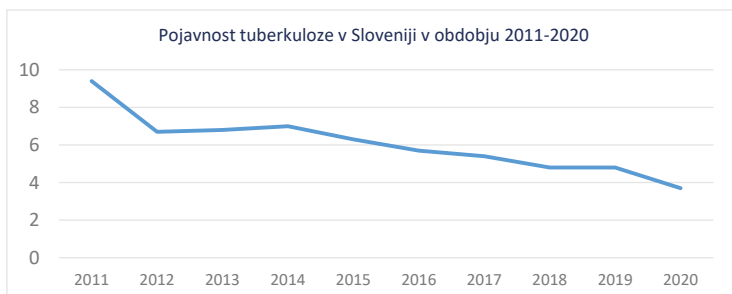
ABSTRACT

Tuberculosis (TB) was the most common infectious disease until covid-19 pandemic, with the highest mortality rate among infectious diseases. TB is expected to return to being the most common infectious disease once the covid-19 pandemic has subsided. In the control of the global TB epidemic, great progress has been made in the last 20 years, in terms of better and faster diagnosis, more successful treatment with a consequent reduction in mortality,

to the point where the World Health Organisation has set targets to achieve TB elimination by 2035. The covid-19 pandemic reversed years of global progress in the fight against TB, and for the first time in more than a decade, TB deaths rose. With the current war in Ukraine and the resulting mass displacement of people, it is feared that progress in the fight to eradicate TB will be set back further and that the targets set for TB elimination are unlikely to be met. The epidemiological situation of TB in Ukraine is different from that in Slovenia. In Ukraine the incidence of TB is higher, with a higher proportion of resistant forms of TB, which take longer to treat, have more frequent side-effects and have worse treatment outcomes. Younger people are getting sicker, and TB patients include a higher proportion of people co-infected with HIV and hepatitis, further complicating treatment. The treatment of displaced persons follows all procedures for the prevention of transmission as well as diagnosis and treatment of TB, which are the same as for the Slovenian population, according to the current Slovenian recommendations, which take into account the ECDC and WHO recommendations, in order to maintain a good epidemiological situation of TB in Slovenia in the future.

Keywords: tuberculosis, Ukrainian refugee crisis, treatment of displaced persons.

EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA GLEDE TUBERKULOZE V SLOVENIJI PRED UKRAJINSKO BEGUNSKO KRIZO



V svetovnem merilu se Slovenija uvršča med države z nizko pojavnostjo tuberkuloze. V letu 2002 je bila pojavnost tuberkuloze v Sloveniji 3,7 primera na 100.000 prebivalcev (77 bolnikov). Čeprav je pri nas bolezen redka, še vedno skrbno spremljamo njeno pojavljanje in dosledno izvajamo ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe.

V zadnjih desetih letih v Sloveniji za TB bolj pogosto zbolevajo osebe, starejše od 65 let, moški, osebe s sladkorno boleznijo, dolgoletni kadilci, nezaposleni in odvisni od alkohola. Med bolniki s TB je precej priseljencev, praviloma iz držav bivše Jugoslavije. Vsako leto nekaj bolnikov s TB ugotovimo iz pregleda kontaktov (tj. oseb, ki so bile v stiku z bolniki s tuberkulozo), zato sta pregledovanje in testiranje oseb, ki so bile v stiku z bolniki s tuberkulozo, pomembna ukrepa za nadzor nad okužbo.

Za razliko od drugih evropskih držav z nizko pojavnostjo TB je bilo v Sloveniji v zadnjem desetletju relativno malo bolnikov s TB, ki so bili hkrati intravenski uživalci drog ali okuženi z virusom HIV, prav tako je bilo malo TB med brezdomci, begunci in zaporniki, kar je posledica doslednega spremljanja oseb in njihovega zdravstvenega stanja v ranljivih skupinah.

prebivalstva in sodelovanja z ostalimi strokovnimi skupinami, ki skrbijo za njihovo zdravstveno stanje.

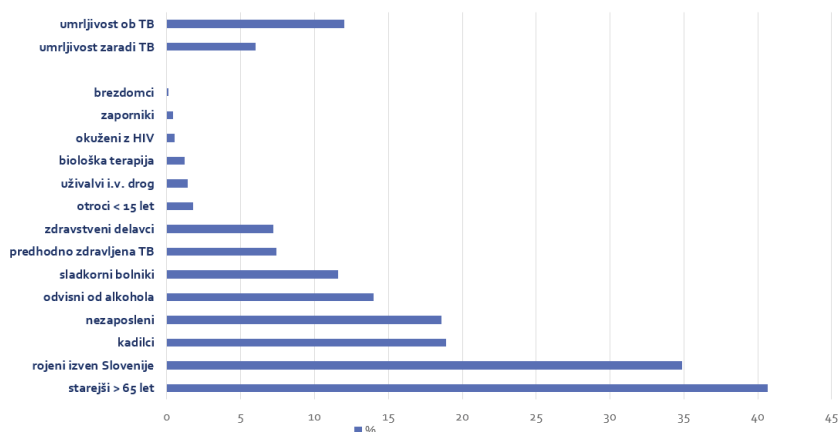
Pri otrocih je TB redka, kar kaže, da je nadzor nad TB pri odraslih dober.

V zadnjem desetletju smo obravnavali posamezne primere TB, povzročene s široko odpornimi bacili, zato smo med redkimi državami, v katerih se še ne soočamo z resnimi problemi v zvezi s pojavljanjem in zdravljenjem teh oblik TB. Pomembnejši razlogi so:

- obvezno zdravljenje vseh oseb s TB;
- kritje stroškov zdravljenja s strani države;
- neposredno nadzorovano zdravljenje pri vseh (DOT);
- izvajanje testov občutljivosti pri vseh bolnikih z bakteriološko dokazano TB (od leta 1998).

Večmesečno zdravljenje uspešno zaključi večina bolnikov. Smrtnost zaradi TB je v Sloveniji nizka in primerljiva s smrtnostjo v ostalih razvitih evropskih državah. V zadnjih desetih letih je zaradi same tuberkuloze umrlo 6 % vseh bolnikov s TB. V Sloveniji tako kot v drugih razvitih državah z nizko pojavnostjo TB je smrti ob tuberkulozi bistveno več kot smrti zaradi same tuberkuloze. Verjetna razloga sta splošen trend staranja prebivalstva in večja pojavnost pridruženih bolezni. V zadnjem desetletju je kar 65 % bolnikov, ki smo jih zdravili zaradi tuberkuloze, umrlo zaradi druge bolezni, najpogosteje zaradi bolezni obtočil (30 %), bolezni dihal (14 %) ali rakavih bolezni (14 %).

Umrljivost in dejavniki tveganja; 2011-2020*



Slika 1. Umrljivost zaradi TB in dejavniki tveganja v obdobju 2011–2020.

EPIDEMIOLOŠKE RAZMERE GLEDE TUBERKULOZE V UKRAJINI

V Ukrajini so TB ter okužbe z virusom HIV in HCV še vedno velik javnozdravstveni problem. Ukrajina sodi med države z višjo pojavnostjo TB, saj je v letu 2020 znašala 44,6 primera na 100.000 prebivalcev (v Evropski uniji 7,3 primera na 100.000 prebivalcev in v Sloveniji 3,8 primera na 100.000 prebivalcev). Ukrajina sodi tudi med 10 držav na svetu z največjim bremenom tuberkuloze, povzročene z večkratno odpornimi sevi bakterije *M. tuberculosis* (MDR-TB in XDR-TB). Srečuje se tudi z veliko razširjenostjo hkratne okužbe s TB/HIV.

Prav hkratna okužba z virusom HIV in/ali virusi hepatitisa otežuje in podaljšuje zdravljenje TB. Pojavnost HIV v Ukrajini je druga najvišja v evropski regiji SZO (37,5 primera na 100.000 prebivalcev), pri čemer v Evropski uniji znaša 3,3 primera na 100.000 prebivalcev). Razširjenost okužbe s HBV in zlasti okužbe HCV je visoka, saj razširjenost s HCV v splošni populaciji dosega 3 % in je v skupinah oseb z velikim tveganjem okužbe še nekoliko višja (56 % med intravenskimi uživalci drog, 26 % med okuženimi z virusom HIV) (1,2).

BEGUNSKI VAL PO RUSKI AGRESIJI V UKRAJINI

V Evropsko unijo je od začetka ruske agresije v Ukrajini, ki se je začela 24. februarja 2022, do 28. 6. prispelo 6,2 milijona notranje razseljenih oseb, več kot 8 milijonov pa je Ukrajino zapustilo in odšlo v druge države, največ v sosednje države, tj. Poljsko, Romunijo, Madžarsko in Slovaško. Med razseljenimi osebami iz Ukrajine je 65 % žensk, starejših od 15 let, 23 % otrok, mlajših od 15 let, in 12 % moških, starejših od 60 let. Razseljene osebe so izpostavljene tveganjem, ki vplivajo na njihovo zdravstveno stanje, in sicer:

- nevarnostim okolja (npr. mraz, dehidracija);
- moteni zdravstveni oskrbi, zlasti kroničnih bolnikov (npr. zdravljenje raka, sladkorne bolezni, kronične ledvične bolezni in drugih kroničnih bolezni);
- izpostavljenosti psihološkemu stresu in težavam z duševnim zdravjem;
- slabšemu nadzoru nad nalezljivimi boleznimi.

OBRAVNAVA RAZSELJENIH OSEB IZ UKRAJINE V SLOVENIJI GLEDE TUBERKULOZE

Ob prihodu večjega števila razseljenih oseb iz Ukrajine zaradi trenutnih vojnih razmer in slabše epidemiološke situacije glede TB v tej državi moramo zaradi vzdrževanja dobre epidemiološke situacije glede TB v Sloveniji pripraviti in izvajati ustrezne ukrepe za prepoznavanje in zdravljenje TB pri razseljenih osebah. Obravnava naj bi se začela čim prej po vstopu v državo, vsekakor pa ob nastanitvi v centre oz. ustanove in pred predvidenim vključevanjem v javno življenje (npr. pred vstopom v šolo in vrtec, pred nastopom službe, ob sprejemu v bolnišnico). V Slovenijo naj bi po ocenah že prišlo približno 11.000 razseljenih oseb, ki so nameščene pri sorodnikih, prijateljih ali slovenskih družinah, zato je natančna registracija teh oseb zahtevna. Le manjši del razseljenih oseb je nastanjenih v zbirnih centrih, kjer ob prihodu opravijo osnovni zdravstveni pregled.

Obravnava glede TB pri odraslih razseljenih osebah poteka na treh ravneh. **Prva raven** obravnave je pri splošnih zdravnikih, zdravnikih v zbirnih centrih in zdravnikih v urgentnih centrih ali urgentnih ambulantah bolnišnic. **Drugi raven** obravnave poteka pri področnih pulmologih in pulmologih v bolnišnicah, kjer izvajajo dejavnosti za izključitev oz. potrditev bolezni. Univerzitetna klinika Golnik je **tretja raven** obravnave, kjer naj bi se zdravili bolniki s TB, ki so se pred prihodom v Slovenijo že zdravili v Ukrajini in vsi bolniki s TB, pri katerih je bila bolezen ugotovljena ob prihodu v Slovenijo ali med bivanjem v Sloveniji. Univerzitetna klinika Golnik in Register tuberkuloze Republike Slovenije skrbita za preskrbo z zdravili v primeru nedostopnosti protituberkuloznih zdravil v področnih lekarnah.

Imamo tudi priporočila za obravnavo razseljenih otrok iz Ukrajine.

IZZIVI ZA PRIHODNOST PRI OBRAVNAVI TUBERKULOZE IN LATENTNE TUBERKULOZNE OKUŽBE V SLOVENIJI

V prihodnosti pričakujemo večji delež priseljencev, predvsem priseljencev iz oddaljenih držav s statusom beguncev ali azilantov, ter s tem tudi povečan delež tuberkuloze v tej skupini priseljencev. Zaradi težko pričakovanih sprejetih priporočil s strani SZO in ECDC glede izvajanja pregledov na tuberkulozo pri vseh beguncih in azilantih iz držav z visoko pojavnostjo TB pred namestitvijo v begunske centre in azilne domove ter za potrditev/izključitev bolezni bosta potrebni reorganizacija zdravniške službe v teh centrih in pomoč s strani pulmologov in bolnišnic, ki se ukvarjajo s TB. Zaradi množične migracije z območij z visokim deležem na zdravljenje odpornih oblik tuberkuloze in zaradi porasta na zdravljenje odpornih oblik tuberkuloze v bližnjih sosednjih državah, pričakujemo stalno (in ne le sporadično) pojavljanje na zdravljenje odpornih oblik tuberkuloze tudi pri nas. Z njihovim povečevanjem pričakujemo tudi daljše hospitalizacije in manj uspešno zdravljenje zaradi daljšega parenteralnega zdravljenja in večjega števila zapletov med zdravljenjem ter težave z dostopnostjo ustreznih zdravil, s čimer se soočamo že zdaj.

Naštet dejstva in pričakovanja bodo nedvomno vplivala na pojavljanje TB v prihodnosti, predvsem na pojavljanje bolezni v ranljivih skupinah prebivalstva, med katere uvrščamo tudi priseljence z vojnih območij. Poleg tega se bodo v določenih skupinah prebivalstva povečevale potrebe po testiranju na latentno okužbo in s tem tudi po njenem preventivnem zdravljenju.

Da bo lahko Slovenija nadaljevala z dobrim nadzorom nad pojavljanjem tuberkuloze in prizadevanji za čim prejšnje izkoreninjenje te bolezni, je poleg nujnosti vzpostavitve novega, sodobnega nacionalnega laboratorija za mikobakterije in sodobnega oddelka za tuberkulozo nujna tudi posodobitev nacionalne strategije obravnave TB in LTBO, v katero bodo vključeni tako strokovna kot organizacijska ureditev diagnosticiranja, zdravljenja in vodenja bolnikov s TB ter spremljanje LTBO pri kontaktih in ostalih ranljivih skupinah prebivalstva.

Pomembna ukrepa za odpravo TB sta v državah z nizko pojavnostjo sta tudi ugotavljanje in preventivno zdravljenje latentne okužbe z bacili tuberkuloze (LTBO) in s tem zmanjšanje tveganja za razvoj bolezni. Slovenija kot država z nizko pojavnostjo TB izvaja testiranje na LTBO v ogroženih skupinah prebivalstva, torej tudi oseb, okuženih z virusom HIV, katerih delež je med razseljenimi osebami višji kot v naši populaciji. Vse osebe, ki so okužene z virusom HIV, so testirane na LTBO in v primeru dokazane latentne okužbe so te osebe napotene k pulmologu, kateri jim predpiše preventivno zdravljenje in jih tudi vodi za čas preventivnega zdravljenja.

LITERATURA

1. WHO's Response to the Ukraine Crisis: interim report, February to June 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
2. ECDC and WHO Europe: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022. Dosegljivo 27.9.2022 na URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2022>.
3. Svetina P. Kaj se nam obeta glede tuberkuloze ob begunskem valu iz Ukrajine. In Košnik M, ed. Spomladanski Strokovni sestanek združenja pulmologov Slovenije. Zbornik prispevkov. Ljubljana, 31. marec 2022. Dosegljivo 27.9.2022 na URL: <https://www.zps-slo.si/wp-content/uploads/2022/03/zbornik-spomladansko-srecanje-zps-marec-2022>.

Priloga: UKREPANJE glede na izpolnjen vprašalnik

- **Če je bolnik na vsa vprašanja odgovoril NE (razen na vprašanje št. 7) in nima simptomov in nima dejavnikov tveganja:**
Napotitev na rentgensko slikanje prsnih organov v dveh projekcijah; ob prisotnosti sprememb, sumljivih za TB, napotitev k pulmologu v področno **pulmološko ambulantno** (stopnja nujnosti 4).
- **Če je bolnik na vprašanje št. 1 odgovoril DA:**
Takojšnja napotitev na pregled na **UK Golnik** (dogovor s TB zdravnikom 04 2569 284 ali v popoldanskem času in med vikendi z dežurnim zdravnikom 04 2569 121) (stopnja nujnosti 1).
- **Če je bolnik na vprašanje št. 2 odgovoril DA:**
Čimprejšnja napotitev na pregled **k pulmologu v ustrezno ustanovo** (možnost odvzema kužnin) (stopnja nujnosti 4).
- **Če je bolnik na katero od ostalih vprašanj odgovoril DA in nima simptomov ter ima ali nima dejavnikov tveganja:**
Napotitev na pregled k pulmologu v področno **pulmološko ambulantno** (stopnja nujnosti 2).
- **Če je bolnik na katero od ostalih vprašanj (razen št. 1 ali št. 2) odgovoril DA in ima enega ali več simptomov:**
Napotitev na pregled k **pulmologu v ustrezno ustanovo** (možnost odvzema kužnin in možnost aerogene osamitve) (stopnja nujnosti 1).

Ravni obravnave:

Prva raven: splošni zdravniki, zdravniki v zbirnih centrih, urgentnih centrih in regionalnih bolnišnicah.

Druga raven: področni pulmologi in pulmologi v SB Izola, SB Novo Mesto, SB Celje, SB Šempeter, SB Murska Sobota, UKC Ljubljana, UKC Maribor, Bolnišnica Topolšica in UK Golnik.

Tretja raven: UK Golnik.

Legenda:

Področne ambulate: pulmološki dispanzerji, pulmološke ambulate bolnišnic.

Ustrezna ustanova z možnostjo odvzema kužnin: UK Golnik, Bolnišnica Topolšica, SB Murska Sobota, UKC Maribor, SB Novo Mesto, SB Izola, SB Šempeter, UKC Ljubljana.

Informacije: Register tuberkuloze Republike Slovenije: register@klinika-golnik.si

VPRAŠALNIK O TUBERKULOZI (TB) – odrasli**Ime in priimek:****Rojstni podatki:****Država rojstva:****Država prihoda v Slovenijo:****1. Ali se trenutno zdravite zaradi tuberkuloze (TB)?**

- a) NE
- b) DA – katera zdravila:

2. Ste se v preteklosti zdravili zaradi TB?

- a) NE
- b) DA – kdaj: _____; kje: _____; kako dolgo: _____; katera zdravila: _____; kdaj je bilo zaključeno zdravljenje: _____

3. Je imel ali ima družinski član TB?

- a) NE
- b) DA – kdo: _____; kdaj: _____

4. Ali ste bili v preteklosti v stiku z osebo, ki je imela TB?

- a) NE
- b) DA – kdaj: _____

5. Ali ste prejeli preventivna zdravila ob stiku z bolnikom s TB?

- a) NE
- b) DA

6. Ali trenutno prejimate preventivna zdravila zaradi stika z bolnikom s TB?

- a) NE
- b) DA

7. Ali ste bili cepljeni proti TB (BCG-vakcinacija) ob rojstvu ali kasneje?

- a) NE
- b) DA

8. Označite simptome, ki jih imate in trajajo več tednov in/ali se stopnjujejo:

- brez simptomov
- kašelj
- izkašljevanje izmečka in/ali krvi
- občutek težjega dihanja
- izguba teka
- hujšanje (koliko kg v zadnjih 6 mesecih: _____)
- povišana telesna temperatura
- nočno znojenje
- tipno povečana bezgavka
- bolečine v prsih

9. Ali imate katerega od spodaj navedenih stanj oz. dejavnikov, ki so povezani s povečanim tveganjem TB?

- Prejemate zdravila, ki slabijo imunski sistem.
- Ste zdravstveni delavec.
- Ste bivali v negovalni ustanovi v zadnjih 5 letih.
- Ste bivali v zaporu v zadnjih 5 letih.
- Ste okuženi z virusom HIV.
- Uživete nedovoljene droge.
- Ste bili v zadnjih 2 letih nezaposleni.
- a) NE
- b) DA

MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNIH PLJUČNIH BOLEZNI

MACROLIDES IN THE TREATMENT OF CHRONIC PULMONARY DISEASES

MATEVŽ HARLANDER^{1,2}, MAJA BADOVINAC¹

IZVLEČEK

Kronične pljučne bolezni so med najbolj pogostimi vzroki obolevnosti in umrljivosti. Kljub številnim terapevtskim možnostim nekateri bolniki doživljajo pogosta poslabšanja bolezni, kar vpliva na napoved izida bolezni. Pri določenih bolnikih lahko pogostost poslabšanj zmanjšamo z makrolidnimi antibiotiki, najpogosteje z azitromicinom. V številnih raziskavah so utemeljili koristi makrolidnih antibiotikov pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), astmo, bronhiektazijami in cistično fibrozo. Mednarodne smernice jih pri omenjenih skupinah priporočajo tedaj, ko z drugimi farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi ne dosežemo zadostnega učinka. Pri uporabi makrolidnih antibiotikov moramo biti pozorni na bolnikovo varnost (srčno-žilna tveganja, neželeni učinki na prebavila, okvare sluha), kritičnost pri njihovi uporabi pa je potrebna tudi zaradi tveganja pojava bakterijske odpornosti.

Ključne besede: makrolidi, azitromicin, KOPB, bronhiektazije, astma, cistična fibroza, poslabšanja.

ABSTRACT

Chronic lung diseases are among the most common causes of morbidity and mortality. Despite many therapeutic options, some patients experience frequent exacerbations, which affects their prognosis. In a selected group of patients, we can achieve a reduction in the frequency of exacerbations by prescribing a macrolide antibiotic – most often azithromycin. Numerous studies have substantiated benefits of a macrolide antibiotic in patients with COPD, asthma, bronchiectasis, and cystic fibrosis. International guidelines thus recommend its use in these groups when we do not achieve sufficient effect with other pharmacological and non-pharmacological measures. When using a macrolide antibiotic, we must pay attention to patient safety (cardiovascular risks, gastrointestinal side effects, hearing loss). In addition, its use must be prudent due to the development of bacterial resistance.

Keywords: macrolides, azithromycin, COPD, bronchiectasis, asthma, cystic fibrosis, exacerbations.

UVOD

Kronične pljučne bolezni so med najbolj pogostimi vzroki obolevnosti in umrljivosti. Spremljajo jih številni simptomi, kot so kašelj, izkašljaj in zadihanost. Poleg simptomov so zanje značilna tudi akutna poslabšanja simptomov, ki so za bolnike izjemno stresna in pogosto privedejo do sprejema v bolnišnico ali celo smrti.

Pri nekaterih bolnikih tudi z uvedbo priporočenega zdravljenja ne dosežemo zadovoljivega odgovora. Zlasti pri kroničnih boleznih dihalnih poti s pogostimi poslabšanji moramo razmisliti o dolgoročnem zdravljenju z makrolidnimi antibiotiki, saj so v številnih raziskavah dokazali, da lahko znatno zmanjša pogostost poslabšanj (1). Ker so makrolidni antibiotiki med osnovnimi skupinami antibiotikov za zunajbolnišnično zdravljenje okužb dihal, se poraja dilema o njihovi upravičeni uporabi.

MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI

Makrolidni antibiotiki (v nadaljevanju: makrolidi) so široka skupina spojin naravnega izvora. Zanje je značilen makrociklični laktonski obroč, na katerega je pripetih več deoksisladkorjev. Imajo protibakterijski, protiglivični ali imunomodulatorni učinek (2). Najbolj prepoznavni so zaradi antibiotičnih lastnosti. Reverzibilno se vežejo na ribosomsko podenoto 50S in z zaviranjem bakterijske sinteze proteinov delujejo bakteriostatično. Njihove sekundarne protibakterijske lastnosti so najbolj raziskali pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*. Ugotovili so, da zavirajo nastanek biofilma z zmanjšanjem medbakterijske komunikacije in z vplivom na gene, ki sodelujejo pri nastanku in zorenju biofilma, s čimer oslabijo adherenco bakterij. Zmanjšajo lahko tudi mobilnost bakterij in izločanje bakterijskih toksinov (2,3).

Nekateri makrolidni antibiotiki imajo tudi protivnetne lastnosti, s čimer vplivajo na imunski sistem. Protivnetni učinek je merljiv že v koncentracijah, nižjih od minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) za bakterije (4). Najbolj vplivajo na nevtrofilce, pri katerih zavirajo odziv na citokine (IL-8 in TNF-alfa) in spodbujajo njihovo apoptozo. Hkrati spodbujajo nevtrofilno degranulacijo, ki naj bi izboljšala njihovo protibakterijsko aktivnost (2). Z neposrednim vplivom na mukozne celice v dihalnih poteh tudi zmanjšajo produkcijo, viskoznost in izločanje sluzi (5).

Največ vemo o delovanju in klinični učinkovitosti azitromicina. V primerjavi z drugimi makrolidnimi antibiotiki je precej bolj lipofilan, zato se v veliki meri kopiči v različnih celicah in zelo dobro prehaja v tkiva (6). Predvsem v makrofagih doseže hitro in podaljšano celično akumulacijo, a hkrati ne inhibira citokroma P450 3A4, kar velja za ostale makrolidne antibiotike. Zato je presnovno bolj nevtralen in ima manj neželenih učinkov kot ostali makrolidi (7).

DOKAZI ZA UPORABO MAKROLIDNIH ANTIBIOTIKOV PRI KRONIČNIH PLJUČNIH BOLEZNI

Kronična obstruktivna pljučna bolezen

Poslabšanja KOPB povzročajo hitrejši upad pljučne funkcije, poslabšujejo kakovost življenja in so dejavnik tveganja za umrljivost (8). Osnova zdravljenja KOPB so dolgodelujoči bronhodilatatorji, pri pogostih poslabšanjih tudi inhalacijski glukokortikoidi (IGK). Z inhalacijskim zdravljenjem sicer pomembno zmanjšamo število poslabšanj, a pri nekaterih bolnikih kljub trojnemu inhalacijskemu zdravljenju ne dosežemo zadovoljivega odgovora. V dihalnih poteh bolnikov s KOPB prevladuje makrofagno-nevtrofilno vnetje, ki se slabo odziva na IGK (9,10).

Kot dodatna možnost so se uveljavili makrolidni antibiotiki, ki verjetno zmanjšujejo intenzivnost nevtrofilnega vnetja.

Učinkovitost makrolidnih antibiotikov pri preprečevanju poslabšanj KOPB so preučevali v raziskavah naveč kot 2500 bolnikov (11). Največja raziskava je vključevala 1142 bolnikov s KOPB, ki so imeli v predhodnem letu poslabšanje ali so se trajno zdravili s kisikom na domu (12). Zdravljenje z azitromicinom (kot dodatek ostalim zdravilom) je podaljšalo čas do prvega poslabšanja in zmanjšalo število poslabšanj za 19 %. Analiza podskupin je pokazala, da je učinkovit pri vseh podskupinah, razen pri aktivnih kadilcih. Pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, so izmerili tudi klinično nepomembno izboljšanje kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom SGRQ). Podobni so tudi rezultati drugih raziskav (11), pri čemer je bil učinek azitromicina na število poslabšanj KOPB največji pri bolnikih z največjim številom poslabšanj v preteklih letih. V raziskavi COLUMBUS, ki je vključevala bolnike s KOPB in tremi ali več poslabšanji v predhodnem letu, so z azitromicinom število poslabšanj zmanjšali za kar 40 % (1,94 poslabšanja na bolnika/leto v skupini z azitromicinom v primerjavi z 3,22 poslabšanja na bolnika/leto v skupini s placebom) (13).

Ob številnih dokazih o njegovi učinkovitosti azitromicin priporočajo tudi v smernicah za zdravljenje KOPB, ki jih pripravlja iniciativa GOLD (*angl.* Global initiative for chronic obstructive lung disease) (8), in sicer pri bolnikih, ki imajo kljub trojnemu inhalacijskemu zdravljenju in ustreznim nefarmakološkim ukrepom (opustitev kajenja!) še vedno pogosta poslabšanja (8).

Bronhiektazije

Bronhiektazije so kronična pljučna bolezen z nenormalnimi in nepopravljivimi širjenji in preoblikovanji dihalnih poti. Zanje je značilno kronično izkašljevanje izmečka z zagoni vnetij (poslabšanj). Bronhiektazije lahko spremlja tudi poselitev z netuberkuloznimi mikobakterijami (NTM). Prisotnost NTM je kontraindikacija za uvedbo dolgotrajne monoterapije z makrolidnimi antibiotiki, a jih uporabljamo v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

Trenutni dokazi potrjujejo, da z dolgotrajnim zdravljenjem z makrolidnimi antibiotiki pri bolnikih z bronhiektazijami učinkovito zmanjšamo število poslabšanj. V randomizirani in s placebom kontrolirani raziskavi BAT so ugotovili, da je 12-mesečno zdravljenje z azitromicinom podaljšalo čas do prvega poslabšanja in zmanjšalo tveganje poslabšanja za 33,5 % (14). V podobni šestmesečni raziskavi (EMBRACE) so z zdravljenjem z azitromicinom v odmerku 500 mg trikrat na teden zmanjšali število poslabšanj za kar 62 % (15). V raziskavi BAT ugotavljajo, da se je pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, znatno izboljšala kakovost življenja (ocenjeno z vprašalnikom SGRQ), medtem ko v raziskavi EMBRACE izboljšanje kakovosti življenja ni bilo statistično značilno. V raziskavi BAT so potrdili tudi klinično nepomembno izboljšanje pljučne funkcije (16). Tudi v randomizirani raziskavi, v kateri so primerjali eritromicin s placebom, so ugotovili, da eritromicin zmanjša število poslabšanj za 43 % in izboljša pljučno funkcijo, medtem ko izboljšanja kakovosti življenja niso dokazali (17).

Evropsko respiratorno združenje (*angl.* European respiratory society, ERS) v smernicah za zdravljenje odraslih bolnikov z bronhiektazijami priporoča dolgotrajno zdravljenje z makrolidnimi antibiotiki (azitromicinom ali eritromicinom) pri bolnikih s tremi poslabšanji ali več na leto (18). Pri bolnikih, ki niso kronično kolonizirani z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* je zdravilo prve izbire makrolidni antibiotik. Pri bolnikih s kronično kolonizacijo s *Pseudomonas aeruginosa* smernice priporočajo uporabo makrolidnega antibiotika pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z inhalacijskimi antibiotiki ni mogoče ali kljub njihovi uporabi doživljajo pogosta poslabšanja.

Astma

Astma je heterogena bolezen (19). Tudi zanjo je značilno kronično vnetje dihalnih poti. Največkrat jo označujeta atopija in eozinofilno vnetje v dihalih. Slednje se zelo dobro odziva na IGK, ki so zato osnova zdravljenja astme. Poznamo še oblike bolezni brez eozinofilnega vnetja (t. i. neeozinofilna astma), ki se slabše odzivajo na zdravljenje z glukokortikoidi (20).

Učinkovitost makrolidnih antibiotikov pri astmi so raziskovali v randomiziranih in s placebom kontroliranih raziskavah. Izsledki metaanalize so pokazali, da makrolidi najverjetneje zmanjšujejo število zmernih in težkih poslabšanj, medtem ko je učinek na druge klinične izide bolezni bistveno manjši (21). Raziskava z največjo težo (AMAZES) je potekala leta 2017 (22) in je vključevala 420 bolnikov s simptomatsko astmo, pri katerih so simptomi vztrajali kljub uporabi dolgodelujočih bronhodilatatorjev in IGK. Zdravljenje z azitromicinom je pomembno zmanjšalo skupno število poslabšanj v primerjavi s placebom (1,07 poslabšanja oz. 1,86 poslabšanja na bolnika/leto). Ugotovili so tudi zmanjšanje števila hudih poslabšanj, ki so jih avtorji opredelili kot poslabšanja, ki so zahtevala zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi ali sprejem v bolnišnico (0,61 poslabšanja oz. 1,07 poslabšanja na bolnika/leto). Nekoliko presegljivo je, da je bil enak učinek prisoten v vseh podskupinah, ne glede na prisotnost eozinofilnega vnetja ali bakterijske kolonizacije. Pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin, je prišlo tudi do klinično nepomembnega izboljšanja kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom ACQ6).

Smernice GINA (*angl.* Global Initiative for Asthma) priporočajo poskus zdravljenja z azitromicinom pri bolnikih, pri katerih z drugimi zdravili astme ni bilo mogoče obvladati (5. korak) (23).

Cistična fibroza

Cistična fibroza (CF) je genetska bolezen z okvarjenima genoma za ionski kanalček, ki prenaša kloridne ione čez epitelno celično membrano. Posledica je gost izloček. Ker gosta sluz zastaja v dihalni poteh, so najbolj prizadeta pljuča (24). To ustvarja pogoje za ponavljajoče se in kronične okužbe s številnimi bakterijami in glivami. Med najpomembnejšimi patogeni je bakterija *Pseudomonas aeruginosa*, ki spreminja sestavo bronhialnega epitela, slabi tesne stike med celicami in njihovo ciliarno funkcijo ter povečuje viskoznost. Končna posledica sluznih zagozditvev in okužb so bronhiektazije in odpoved pljuč (2,25).

V kliničnih raziskavah so pri otrocih in odraslih bolnikih s CF, pretežno koloniziranimi z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, ki so bili zdravljeni z azitromicinom, dokazali izboljšanje pljučne funkcije (v dveh raziskavah, 3,6–6 %), znižanje vrednosti vnetnih kazalnikov, izboljšanje kakovosti življenja (ocenjeno z vprašalnikom CRQ), zmanjšanje števila poslabšanj (s 35 % na 63 %) in zmanjšanje potrebe po intravenskih antibiotikih (26–29). V najnovejši raziskavi (OPTIMIZE) se je pri otrocih, koloniziranih z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, število poslabšanj zmanjšalo za 44 %, izmerili pa so tudi večjo telesno maso (29). Pri otrocih, ki niso bili kolonizirani s *Pseudomonas aeruginosa*, zdravljenje z azitromicinom ni izboljšalo pljučne funkcije, a se je tudi pri njih število poslabšanj zmanjšalo za 50 %, telesna masa pa se je povečala (30).

Od leta 2007 je dolgotrajno zdravljenje bolnikov s CF sestavni del različnih smernic. Aktualne smernice, ki jih je pripravila fundacija za cistično fibrozo, priporočajo dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom za izboljšanje pljučne funkcije in zmanjšanje števila poslabšanj pri vseh bolnikih, starejših od 6 let in s kronično okužbo z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* v dihalnih poteh (31). Pri bolnikih, starejših od 6 let in brez kolonizacije z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, svetujemo da razmislimo o tovrstnem zdravljenju.

Druge indikacije

Makrolidne antibiotike že desetletja uporabljamo pri zdravljenju difuznega panbronholitisa, bolezni, ki prizadene predvsem ljudi vzhodno-azijskega porekla in ima brez zdravljenja z makrolidi visoko smrtnost (32). Makrolidi imajo tudi potencialno vlogo pri zdravljenju drugih pljučnih bolezni, čeprav trdnih dokazov za zdaj ni. V manjši raziskavi ugotavljajo boljše napoved izida pri idiopatski pljučni fibrozi (33). Uporabljamo jih tudi v transplantacijski medicini, saj preko zmanjšanja vnetja v dihalnih poteh zmanjšajo pojavnost odpovedi presajenih pljuč (34).

Odmerjanje makrolidnih antibiotikov in trajanje zdravljenja

V nobeni od raziskav niso preučevali, kolikšni so ustrezni odmerki makrolidnih antibiotikov pri dolgotrajnem zdravljenju kroničnih pljučnih bolezni. Tipično uporabljeni odmerki so 500 mg trikrat na teden ali 250 mg vsak dan pri odraslih in otrocih s telesno maso > 40 kg. Pri otrocih s telesno maso < 40 kg je ustrezen odmerek 250 mg trikrat tedensko (podatki raziskav pri bolnikih s cistično fibrozo).

Tudi trajanje zdravljenja ni jasno opredeljeno. Glede na podatke iz velikih raziskav (12,35) moramo z zdravljenjem vztrajati vsaj nekaj mesecev, preden se pokaže učinek. V raziskavah so preučevali predvsem tiste bolnike, ki so se z makrolidnimi antibiotiki zdravili 6–12 mesecev. Nekaj podatkih je tudi o daljšem zdravljenju (24–36 mesecev) (36,37).

Neželeni učinki zdravljenja z makrolidnimi antibiotiki

Makrolidni antibiotiki imajo lahko toksične učinke na različne organske sisteme. Najpogostejši neželeni učinki makrolidnih antibiotikov so gastrointestinalni, npr. bolečine v trebuhu ali driska pri 6–7 % bolnikov.

Makrolidni antibiotiki preko inhibicije kalijevega kanalčka na miocitih podaljšujejo dobo QT in s tem povečujejo tveganje ventrikularne aritmije. Prek citokroma P450 vplivajo na presnovo hkrati predpisanih antiaritmikov. Pri tem moramo omeniti, da ima najmanjši kardiotoksični vpliv azitromicin (7). V opazovalni raziskavi so kratkotrajno uporabo azitromicina sicer povezovali z večjim tveganjem srčno-žilne smrti (38), česar v številnih randomiziranih raziskavah niso potrdili (39). Pred njihovo uvedbo moramo oceniti tveganje srčno-žilnih zapletov (pridružena srčna bolezen, hkratno zdravljenje z zdravili, ki podaljšujejo dobo QT, QTc > 450 mg itd.).

Dolgotrajna uporaba makrolidnih antibiotikov je potencialno ototoksična, a so okvare sluha verjetno popravljive (7).

Dolgotrajno zdravljenje z makrolidnimi antibiotiki in bakterijska odpornost

Pri dolgotrajnem zdravljenju z azitromicinom je precejšnje tveganje pojava bakterij, odpornih proti makrolidnim antibiotikom. V vseh randomiziranih raziskavah, v katerih so preučevali učinke dolgotrajnega zdravljenja z makrolidi, so ugotavljali znatno povečanje bakterijske odpornosti proti makrolidnim antibiotikom. V največji raziskavi pri bolnikih s KOPB so pri bolnikih, ki so se zdravili z azitromicinom, ugotovili 81 % odpornih bakterij, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa zgolj 41 % (12). Podobno je bilo tudi pri bolnikih z bronhiektazijami v raziskavi BAT, saj so ob zaključku raziskave v skupini, ki je prejela azitromicin, ugotovili 88 % odpornih bakterij, v skupini s placebom pa 26 %. Večjo odpornost so potrdili tudi v raziskavi AMAZES pri bolnikih z astmo in opisali tudi povečano izražanje genov za odpornost proti makrolidnim antibiotikom in tetraciklinom (35). Pri dolgotrajnem zdravljenju z makrolidnimi antibiotiki moramo torej dosledno izpolnjevati omejujoča merila izbire bolnikov, s čimer omejimo vpliv na bakterijsko odpornost v skupnosti.

Makrolidne antibiotike (klaritromicin in azitromicin) uporabljamo v kombinacijah za zdravljenje okužb z NTM, saj dolgotrajna uporaba makrolidnih antibiotikov v monoterapiji lahko privede do odpornosti NTM in s tem precej oteži zdravljenje. Lahko celo zabriše klinično sliko in zmanjša možnost pridobitve vzorca izmečka za mikrobiološko preiskavo ter s tem zaka-sni postavitev diagnoze (40,41). Pred uvedbo makrolidnih antibiotikov moramo zato izključiti prisotnost NTM v dihalnih poteh.

ZAKLJUČEK

Dolgotrajna uporaba azitromicina je upravičena pri bolnikih s kronično pljučno boleznijo s pogostimi poslabšanji bolezni, pri katerih kljub ustrezno predpisanim zdravilom in izvedenim nefarmakološkim ukrepom ni prišlo do zadovoljivega zmanjšanja števila poslabšanj. Učinek azitromicina na pljučno funkcijo in kakovost življenja je majhen, zato nista ustrezni terapevtski tarči. Pri dolgotrajni uporabi makrolidnih antibiotikov moramo upoštevati potencialna tveganja tako za bolnika kot glede pojava antibiotične odpornosti v skupnosti.

LITERATURA

1. Badovinac M, Nadrah K, Harlander M. Role of macrolide antibiotics in the treatment of chronic pulmonary diseases. *Zdrav Vestn* 2020;89:446–57.
2. Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – Part 1: Biological mechanisms. *Respiration* 2010;81:67–74.
3. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Minardi D, Gabrielli E, Orlando F, et al. Effect of the combination of clarithromycin and amikacin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in an animal model of ureteral stent infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1318–23.
4. Black PN. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur Respir J* 1997;10:971–2.
5. Tojima I, Shimizu S, Ogawa T, Kouzaki H, Omura S, Sunazuka T, et al. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium. *Auris Nasus Larynx* 2015;42:332–6.

6. Stepanić V, Žiher D, Gabelica-Marković V, Jelić D, Nunhuck S, Valko K, et al. Physicochemical profile of macrolides and their comparison with small molecules. *Eur J Med Chem* 2012;47:462–72.
7. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: The good, bad, and ugly. *Am J Med* 2015;128:1362e1–6.
8. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164.
9. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118:3546–56.
10. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114–20.
11. Huckle AW, Fairclough LC, Todd I. Prophylactic Antibiotic Use in COPD and the Potential Anti-Inflammatory Activities of Antibiotics. *Respir Care* 2018;63:609–19.
12. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
13. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361–8.
14. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251–9.
15. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):660–7.
16. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García M-Á, de la Rosa D, Girón R-M, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol* 2017;53:366–74.
17. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, et al. Effect of Long-term, Low-Dose Erythromycin on Pulmonary Exacerbations Among Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *JAMA* 2013;309:1260.
18. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
19. Halder P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
20. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353(9171):2213–4.
21. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane database Syst Rev* 2021;11.
22. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390(10095):659–68.
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: www.ginasthma.org.

24. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78.
25. Amitani R, Wilson R, Rutman A, Read R, Ward C, Burnett D, et al. Effects of Human Neutrophil Elastase and *Pseudomonas aeruginosa* Proteinases on Human Respiratory Epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4:26–32.
26. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212–6.
27. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in Patients With Cystic Fibrosis Chronically Infected With *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA* 2003;290:1749–56.
28. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais J-P. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
29. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, et al. Azithromycin for Early *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1177–87.
30. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of Azithromycin on Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis Uninfected With *Pseudomonas aeruginosa*: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;303:1707–15.
31. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680–9.
32. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-dose Erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1829–32.
33. Macaluso C, Maritano Furcada J, Alzahrer O, Chaube R, Chua F, Wells AU, et al. The potential impact of azithromycin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;53:1800628.
34. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte J V., Yang SC, Orens JB. Maintenance Azithromycin Therapy for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:121–5.
35. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-Term Azithromycin Reduces *Haemophilus influenzae* and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:309–17.
36. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and Safety Outcomes of Long-Term Azithromycin Therapy in Severe COPD Beyond the First Year of Treatment. *Chest* 2018;153:1125–33.
37. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi S-M-Y, Kaddaha Z, Joubert A, Ouellet I, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2018;138:129–36.
38. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.
39. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane database Syst Rev* 2019;1:CD011825.
40. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017;72:Suppl 2:ii1–64.
41. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.



HEMATOLOGIJA IN REVMATOLOGIJA

5 /

ANEMIJE – ZAKAJ SO VSE POGOSTEJŠE?

ANEMIAS – WHY ARE THEY BECOMING MORE COMMON?

BARBARA SKOPEC¹, NEJC PULKO²

IZVLEČEK

Anemija je bolezensko stanje z zmanjšano koncentracijo hemoglobina v krvi. Anemije najpogosteje razdelimo glede na vzrok nastanka, glede na vrednost povprečnega volumna eritrocitov in glede na trajanje. Razširjenost anemije na svetu ocenjujejo na 30 % pri ženskah, 12 % pri moških 24 % pri starejših od 65 let in 40 % pri starejših od 80 let. Najpogostejši vzrok anemije je pomanjkanje železa. Število bolnikov z anemijo se v zadnjih desetletjih postopno povečuje in se je v zadnjih desetih letih skoraj podvojilo. Vzroki so staranje prebivalstva, večja razširjenost onkoloških bolezni in večje število bolnikov s kroničnimi boleznimi.

Ključne besede: anemija, pomanjkanje železa, razširjenost, diagnosticiranje, starostna anemija.

ABSTRACT

Anemia is a medical condition, in which concentration of hemoglobin is decreased. Anemias can be further subcategorized by etiology, median corpuscular volume, and duration. Worldwide prevalence of anemia is around 30 % among women, 12 % among men, 24 % of elderly, and 40 % in population aged above 80 years. Most common cause of anemia remains iron deficiency. Number of people with anemia almost doubled in the last decade. This may be due to aging population, increased prevalence of cancer patients, and patients with chronic diseases.

Keywords: anemia, iron-deficiency, prevalence, diagnostics, age-related anemia.

UVOD

Anemija je bolezensko stanje z zmanjšano celotno maso eritrocitov in jo v vsakdanji klinični praksi opredelimo kot zmanjšano koncentracijo hemoglobina v krvi. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je koncentracija hemoglobina v krvi < 130 g/l pri moških in < 120 g/l pri ženskah (1). Vrednosti temeljijo na kohorti zdravih posameznikov, mlajših od 65 let. Prilagojenih podatkov za starejšo populacijo nimamo. Anemija je najpogostejše simptom drugih bolezenskih stanj, lahko pa je samostojna bolezen (2). Anemije lahko razdelimo na različne način, najpogostejše glede na način nastanka in glede na vrednosti povprečnega volumna eritrocitov (PVE) (Tabela 1) (1).

Tabela 1. Morfološka razdelitev anemij.

Mikrocitne anemije (PVE < 83 fl)	Normocitne anemije (PVE 83–101 fl)	Makrocitne anemije (PVE > 101 fl)
sideropenična anemija	mielodisplastični sindrom	megaloblastna anemija
sideroblastna anemija	anemija ob akutni krvavitvi	hemolitična anemija
talasemija minor	anemija ob ledvični odpovedi	anemija ob bolezni jeter
	anemija kroničnega vnetja	
	aplastična anemija	

Legenda: PVE – povprečni volumen eritrocitov.

Glede na nastanek razlikujemo anemije zaradi zmanjšane tvorbe, povečane razgradnje ali izgube eritrocitov (2). Motena tvorba hemoglobina je najpogostejše posledica pomanjkanja snovi, ki so potrebne za njegovo nastajanje. Najpomembnejši vzrok te vrste anemije je pomanjkanje železa, redkeje pomanjkanje vitamina B12 ali folne kisline. Drugi razlogi za moteno tvorbo hemoglobina so kronične okužbe, vnetja, malignomi, napredovalo srčno popuščanje ali okvara ledvic. Pri tej vrsti okvare ima kostni mozeg sicer na voljo dovolj snovi za nastanek hemoglobina, a jih ne more uporabiti. Vzrok anemije so pogosto tudi bolezni kostnega mozga. Tako je spremljajoča anemija znak akutnih levkemij, napredovalih kroničnih levkemij, diseminiranega plazmocitoma, razširjenih malignih limfomov in mielodisplastičnih sindromov pa tudi nekaterih nemalighnih krvnih bolezni, kot je aplastična anemija (2).

Druga velika skupina anemij so anemije, ki so posledica krvavitve ali čezmernega razpada eritrocitov. Anemija zaradi krvavitve je običajno posledica večjih krvavitev, lahko ob poškodbah, najpogostejše pa iz prebavil ali iz rodil pri ženskah v rodni dobi. Če so krvavitve manjše in dolgotrajne, pride do anemije zaradi pomanjkanja železa. Življenjska doba eritrocitov je približno 120 dni, a je zaradi različnih bolezenskih stanj lahko znatno krajša. Anemija se pojavi, ko kostni mozeg s pospešeno tvorbo ne more nadomestiti izgube eritrocitov s skrajšano življenjsko dobo. S takšnim dogajanjem se najpogostejše srečamo pri hemolitičnih anemijah, ki so lahko posledica okvare eritrocitov ali pospešenega razpadanja normalnih eritrocitov zaradi zunanjih dejavnikov (2).

Glede na koncentracijo hemoglobina v krvi anemijo opredelimo kot blago (hemoglobin > 100 g/l), srednje hudo (hemoglobin 70–100 g/l) in hudo (hemoglobin < 70 g/l) (1). Glede na trajanje anemijo delimo na akutno in kronično. Pri počasi, nekaj mesecev nastajajoči anemiji (perniciозна anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa) imajo bolniki pogosto kljub nizki koncentraciji hemoglobina (< 70 g/l) malo težav, medtem ko imajo pri anemiji zaradi akutne krvavitve bolniki hude težave, čeprav je koncentracija hemoglobina lahko še visoka (> 100 g/l). Simptomi anemije se hitreje pojavijo pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem in kroničnimi pljučnimi boleznimi (1).

ZAKAJ SO ANEMIJE VSE BOLJ POGOSTE?

Razširjenost anemije na svetu ocenjujejo na 30 % pri ženskah, 12 % pri moških in 24 % pri starejših od 65 let ter 40 % pri starejših od 80 let (3). V zahodnem svetu je anemija prisotna pri približno 5 % prebivalstva, od tega srednje huda anemija pri 1,5 % (4,5,6). Število bolnikov z anemijo se vztrajno povečuje in se je v zadnjih desetih letih skoraj podvojilo (4,7). Povečanje je prisotno pri obeh spolih in je večje pri moških. Najpogostejši vzrok anemije je pomanjkanje železa, sledita anemija zaradi kroničnega vnetja in megaloblastna anemija.

Vzrok je najverjetneje kombinacija staranja populacije, večje razširjenosti onkoloških bolezni in večjega števila bolnikov s kroničnimi boleznimi. Žal je del odgovora (predvsem v ZDA) tudi vedno večja razlika v dostopnosti in učinkovitosti zdravstvenega sistema (7).

Ob tem moramo biti pozorni, da se v posameznih podskupinah prebivalstva razširjenost anemije povečuje precej hitreje (8). Pri bolnikih, starejših od 70 let, je razširjenost anemije tudi dvakrat večja kot v splošni populaciji, pri bolnikih, starejših od 80 let, pa znaša kar 40 % (9). Podobno velja tudi za starostnike, ki so varovanci domov za ostarele, in za hospitalizirane bolnike. Pri obeh skupinah je pojavnost anemije približno 40 % (10).

S staranjem prihaja do fiziološkega zmanjševanja vrednosti hemoglobina. Po 70. letu starosti se vrednost hemoglobina zmanjšuje za 0,5–1 g/l na leto (2). Hkrati so pri starejši populaciji bolj pogoste tudi bolezni, katerih simptom je anemija, predvsem kronična ledvična bolezen, revmatske bolezni, srčno-žilne bolezni in onkološke bolezni. Večja razširjenost je tudi odraz boljšega izida zdravljenja bolnikov in daljšega preživetja, kar velja predvsem za hematološke in onkološke bolnike (11). Med bolniki s kronično ledvično boleznijo skupno razširjenost ocenjujejo na 15 %, a je pri bolnikih z boleznijo 5. stopnje > 50 % (12). Podobna je tudi med bolniki z atrijsko fibrilacijo in kroničnim srčnim popuščanjem. Na področju srčno-žilnih bolezni so opravili več raziskav, s katerimi so dokazali povečano pojavnost anemije in slabši potek bolezni pri bolnikih z anemijo. Hkrati pa je anemija lahko vzrok bolezni, predvsem atrijske fibrilacije (13).

OBRAVNAVA BOLNIKA Z ANEMIJO

Pristop k bolniku z anemijo je sistematičen. Diferencialna diagnoza je pri bolnikih z anemijo široka. Z obravnavo bolnika skušamo odkriti vzrok anemije in jo nato vzročno zdraviti.

Anamneza

Z natančno anamnezo moramo pridobiti podatke o prisotnosti anemije v družini (anemija srpastih celic, hereditarna sferocitoza, talasemija). Anamnestično pomembni podatki so morebitne krvavitve, predvsem iz prebavil, močne menstrualne krvavitve, in nedavni kirurški posegi. Pozanimamo se o prisotnosti kroničnih bolezni (ledvična bolezen, jetrna prizadetost, srčno popuščanje, revmatske bolezni) in rednem zdravljenju. Vzrok anemije so lahko tudi prehranske navade (pomanjkanje železa, folatov ali vitamina B12) ali nezdrav življenjski slog (tvegano uživanje alkohola). Pozorni smo na simptome oziroma znake, ki nakazujejo hemolizo (temen urin, zlatenica, žolčni kamni). Z anamnezo skušamo ugotoviti, kako hitro so se pojavili simptomi anemije, in opredeliti, ali gre za akutno ali za kronično anemijo (1,2,14).

Klinični pregled

Znaki anemije so na eni strani posledica zmanjšanega dotoka kisika v tkiva, na drugi strani pa kompenzacijskih mehanizmov organizma, ki zmanjšano količino kisika nadomesti s povečanim pretokom krvi in prerazporeditvijo krvi v organe, ki potrebujejo več kisika. Težave, ki jih ima bolnik zaradi anemije, so odvisne od stopnje anemije, hitrosti nastanka anemije in morebitne prizadetosti drugih organskih sistemov, predvsem srca, ožilja in pljuč.

Bolniki tožijo zaradi hitre utrudljivosti, splošne nemoči, hitrega utripa srca, težke sape, šumenja v ušesih, zaspanosti, težav s koncentracijo, prebavnih težav, spolne nemoči ali motenj menstrualnega cikla. Te težave so splošne in so prisotne pri vseh vrstah anemije, ne glede na vzrok. Pri pregledu pri bolnikih z anemijo izstopa bledica kože in sluznic, predvsem ocenjujemo barvo dlani in ustne sluznice. Seveda pa barva kože ni odvisna samo od stopnje

anemije, ampak tudi od prekrvljenosti in debeline kože. Pri pregledu ugotovimo običajno pospešen utrip srca in včasih šum nad srcem. Pri nekaterih vrstah anemije opazimo tudi druge spremembe, na primer zlatenico pri hemolitičnih anemijah. Pri anemijah zaradi bolezni kostnega mozga lahko vidimo povečane bezgavke, jetra ali vranico (14,15).

Diagnosticiranje

Obravnavanje anemije se praviloma začne na primarni ravni. Osnovna preiskava je hemogram ali celotna krvna slika. Glede na izvid hemograma za nadaljnjo opredelitev anemije naredimo še dodatne laboratorijske preiskave. Anemijo opredelimo na podlagi vrednosti hemoglobina, PVE ter deleža in absolutne vrednosti retikulocitov. Število retikulocitov je odraz aktivnosti kostnega mozga oziroma nastajanja eritrocitov. Pri krvavitvi ali hemolitični anemiji je nastajanje eritrocitov povečano, zato je povečan tudi delež retikulocitov v krvi. Pri anemijah zaradi pomanjkanja (na primer železa, vitamina B12) ali pri boleznih kostnega mozga je nastajanje eritrocitov zmanjšano in delež retikulocitov v krvi zato zmanjšan ali normalen. Pogosto si pomagamo z različnimi algoritmi (Slika 1) (15).

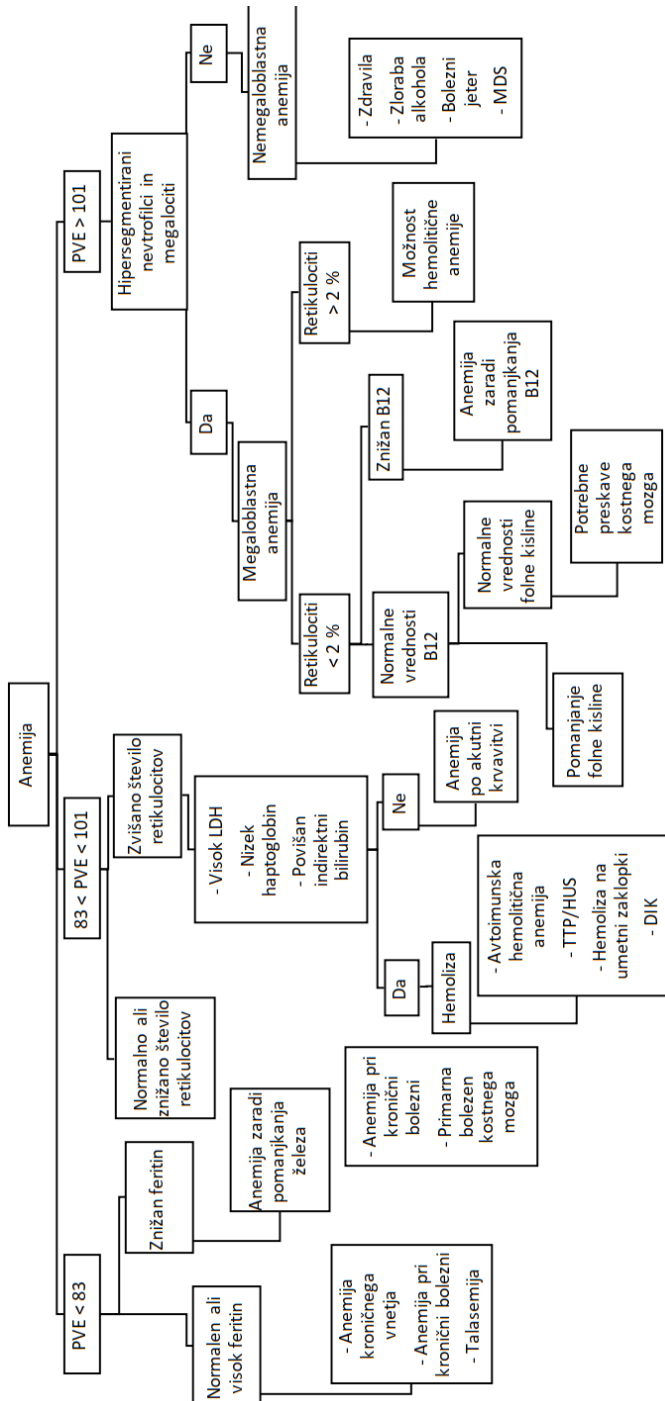
Diagnosticiranje pri starejših bolnikih z anemijo

Posebna entiteta pri diagnosticiranju anemij so starejši bolniki. Ker je pri njih razlogov za anemijo pogosto več, nas delitev na podlagi PVE lahko zavede. Pomagamo si lahko z delitvijo glede na etiologijo (Tabela 2) (16).

Tabela 2. Etiološka delitev anemij pri starejših bolnikih (16).

Pomanjkanje hranil	Krvavitve	Anemija kroničnega vnetja in KLB	Hematološke novotvorbe	Drugo
pomanjkanje folata	razjede želodca	revmatske bolezni	mielodisplastični sindrom	hemolitična anemija
pomanjkanje vitamina B12	rak prebavil	kronične okužbe	diseminirani plazmocitom	kemoterapija in radioterapija
pomanjkanje elementov v sledovih (baker)	antikoagulantna, antiagregacijska zdravila	staranje		razširjena metastatska rakava bolezen
	kirurški posegi	KLB		

Legenda: KLB – kronična ledvična bolezen.



Slika 1. Algoritem za diagnosticiranje anemije glede na povprečni volumen eritrocitov (15).

Legenda: PVE – povprečni volumen eritrocitov; LDH – laktatna dehidrogenaza; TTP – trombocitična trombocitopenična purpura; HUS – hemolitično-uremični sindrom; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija; MDS – mielodisplastični sindrom.

Nepojasnjena anemija staranja ni dobro opredeljena, a je najverjetneje citokinsko pogojena. Gre za diagnozo izključitve, zato pri starejših bolnikih opravimo preiskave, s katerimi ocenimo delovanje ledvic, zaloge železa, raven vitamina B12 in raven folata. Če z opravljenimi preiskavami vzroka anemije ne odkrijemo, je potrebno nadaljnje diagnosticiranje. Ob sumu na diseminirani plazmocitom opravimo imunofiksacijo in elektroforezo serumskih proteinov, pri starejših moških z izolirano normocitno anemijo pa testiramo serumske vrednosti testosterona. Za izključitev mielodisplastičnega sindroma sta potrebni punkcija in biopsija kostnega mozga (16).

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje s transfuzijo se odločimo le pri anemiji hude stopnje, pri simptomatskem bolniku ali ob dodatni ogroženosti zaradi spremljajočih bolezni. Anemije zdravimo vzročno. Zaskrbljujoče je, da se zdravi le 38 % žensk in 27 % moških z anemijo (10). Analiza bolnikov, ki so bili v hematološki ambulanti obravnavani zaradi sideropenične anemije, je pokazala, da je bila anemija na primarni ravni prepoznana kot napotna diagnoza v zgolj 39 %. Zdravljenje s parenteralnim dajanjem železa je v hematološki ambulanti prejelo 63,5 % bolnikov. Zaradi hude anemije je ob prvem pregledu transfuzijo koncentriranih eritrocitov potrebovalo 4,3 % bolnikov (17).

Obravnava bolnika v hematološki ambulanti je smiselna, če anemije ne uspemo pojasniti ali ob neustreznem odzivu na zdravljenje. Hematološka obravnava je potrebna tudi pri nepojasnjenih hkratnih odstopanjih v drugih celičnih linijah (levkocitoza, levkopenija, trombocitopenija).

ZAKLJUČEK

Anemija je v splošni populaciji vse bolj pogosta. Vzrok je v večini pomanjkanje železa, vse pogostejše pa so tudi anemije ob kroničnih boleznih, predvsem pri starejših. Pristop k bolniku z anemijo naj bo sistematičen. Ukrepanje je odvisno od simptomov. Večino stanj lahko opredelimo in zdravimo na primarni ravni. Dodatna obravnava je potrebna, če vzroka anemije ne uspemo pojasniti in ob neustreznem odzivu na zdravljenje.

LITERATURA

1. Zver S, Škerget M. Bolezni krvi in krvnih organov. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, eds. *Interna medicina*. 6. Izdaja. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo; 2022. p.1117–263.
2. Lin JC. Approach to anemia in the adult and child. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Elsevier, 2017. p.453–9.
3. Kassebaum NJ. GBD 2013 Anemia Collaborators . The Global Burden of Anemia. *Hematology/Oncology Clin North Am* 2016;30:247–308.
4. Le CH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). *PLoS One* 2016;15:11.
5. Martinsson A, Andersson C, Andell P, Koul S, Engström G, Smith JG. Anemia in the general population: prevalence, clinical correlates and prognostic impact. *Eur J Epidemiol* 2014;29:489–98.
6. Eisele L, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Hematol* 2013;92:731–7.
7. Wang C, Wang Y. Trends in prevalence and treatment rate of anemia in the U.S. population: cross-sectional study using data from NHANES 2005-2018. *Hematology* 2022;27:881–8.
8. Wouters HJCM, van der Klauw MM, de Witte T, Stauder R, Swinkels DW, Wolffenbuttel BHR, Huls G. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica* 2019;104:468–76.
9. Gaskell H, Derry S, Moore AR, et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics* 2008;8:1.
10. Endres HG, Wedding U, Pittrow D, Thiem U, Trampisch HJ, Diehm C. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1143–58.
11. Krok-Schoen JL, et al. Incidence and survival of hematological cancers among adults ages ≥75 years. *Cancer Med* 2018;3:425–33.
12. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014;9.
13. Hanna-Rivero N, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Dis* 2022;22:204.
14. Means RT, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults [internet]. UpToDate; 2021. Dosegljivo 28.08.2021 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults>.
15. Černelč P, Skopec B. Prepoznavanje anemije s pomočjo celotne krvne slike. In: 56. Tavčarjevi dnevi. 2014.
16. Škerget M. Mielodisplastični sindrom in anemija kot simptom različnih bolezni. In: 25. Schrottovi dnevi 2022.
17. Vidali Cvejič G, Zver S. Analiza bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa v hematološki ambulanti. *Zdrav Vest* 2018;87:223–36.

SPREMEMBE KOŽE IN SLUZNIC PRI KRVNIH BOLEZNIH

MUCOCUTANEOUS MANIFESTATION OF HEMATOLOGICAL DISEASES

BILJANA TODOROVA, TAJDA STARMAN

IZVLEČEK

Kožne in sluznične spremembe pri krvnih boleznih so posledica osnovne bolezni oz. njene zdravljenja. Le redko so prva manifestacija bolezni ali njen edini znak. Nastanejo zaradi različnih vzrokov, razdelimo pa jih lahko na spremembe pri malignih boleznih in na spremembe pri ostalih stanjih. Spremembe pri malignih boleznih delimo na spremembe, povezane z okužbami (npr. *S. aureus*, beta-hemolitični streptokoki, *Pseudomonas aeruginosa*), okužbe z glivami rodov *Candida*, *Fusarium* in *Aspergillus*, reaktivacijo latentnih okužb iz družine *Herpesvirus*, paraneoplastične spremembe (npr. Sweetov sindrom, pyoderma gangrenosum, paraneoplastični sindrom in levkocitoklastični vaskulitis), infiltrativne spremembe (npr. leukemia cutis, mieloidni sarkom, B-celični in T-celični kožni limfom, kožna oblika ekstraplazmarnega plazmocitoma) in spremembe, povezane z zdravljenjem (npr. toksični eritem, bolezen presadka proti gostitelju). Med druga stanja s spremembami kože in sluznic uvrščamo anemijo (z značilno bledico), mieloproliferativne bolezni (pri katerih se pojavlja predvsem akvagena srbečica), mastocitozo (tipična kožna sprememba je makulopapularna kutana mastocitoza/urticaria pigmentosa) in motnje hemostaze (ki se kažejo kot sluznične in kožne krvavitve). Za postavitev diagnoze sta pomembna anamneza in klinični pregled, dodatno pa tudi histološki izvid sprememb na koži in določitev celičnih označevalcev. Zdravljenje je odvisno od vzroka nastanka sprememb.

Ključne besede: kožne spremembe, hematološke neoplazme, hematološke bolezni.

ABSTRACT

*Mucocutaneous manifestations of haematological diseases are usually secondary to underlying condition or a consequence of its treatment. They rarely appear as the first (or the only) sign of haematological disease. There are many different reasons for skin and mucous changes which can be classified as consequences of haematological malignancies and other haematological conditions. Furthermore, we can divide mucocutaneous manifestations of haematological malignancies into infective, paraneoplastic, infiltrative or those that result from treatment. Infective skin changes are usually caused by *S. aureus*, beta-haemolytic streptococci, *Pseudomonas aeruginosa* (causing ecthyma gangrenosum), *Candida*, *Fusarium* and *Aspergillus* spp. and reactivations of latent viral infections. Paraneoplastic*

changes include Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum, paraneoplastic pemphigus and leukocytoclastic vasculitis. Infiltrative changes are typical for leukaemia cutis, myeloid sarcoma, B- and T-cell lymphoma. The most common skin change that results from treatment is toxic erythema. Skin changes can also be present in acute and chronic graft-versus-host disease. Other conditions that can manifest with skin and mucosa changes are anaemia (pallor), myeloproliferative disorders (aquagenic pruritus), mastocytosis (maculopapular cutaneous mastocytosis/urticaria pigmentosa) and haemostasis disorders (mucocutaneous bleeding). Diagnosis can be established with anamnesis, clinical examination, histological examination of the tissue and sometimes immunophenotyping. Treatment is very diverse and depends on the cause of mucocutaneous manifestations.

Keywords: skin manifestations, hematologic neoplasms, hematologic diseases.

Spremembe na koži in sluznicah so sekundarna manifestacija osnovne krvne bolezni oziroma njena posledica. Pogosto se pojavijo tedaj, ko je osnovna diagnoza že postavljena, včasih pa so vodilni ali celo edini znak. Razvrstimo jih lahko na spremembe pri malignih boleznih in spremembe pri drugih stanjih, med katere uvrščamo tudi kožne spremembe pri motnjah hemostaze. Diagnozo postavimo na osnovi anamneze, klinične slike in histološkega izvida sprememb na koži ter z določitvijo celičnih označevalcev.

Kožne spremembe pri malignih boleznih delimo na:

- spremembe, povezane z okužbo;
- paraneoplastične in avtoimunske spremembe;
- infiltrativne spremembe;
- spremembe, povezane z zdravljenjem.

1. Spremembe, povezane z okužbo

Bolniki z maligno hematološko boleznijo so imunokompromitirani ter imajo pogosto tudi nevtropenijo – bodisi po kemoterapevtskem zdravljenju bodisi zaradi akutne rakave bolezni. Imajo torej večje tveganje, da zbolijo za različnimi bakterijskimi, virusnimi in glivičnimi okužbami. Okužbe lahko povzročijo tudi mikroorganizmi naše lastne flore in oportunistični mikroorganizmi iz okolja, ki pri veliki večini zdravih ljudi ne povzročajo bolezenskih znakov. Okužbe kože se pri imunokompromitiranih pojavijo zelo pogosto.

Večino bakterijskih okužb kože povzročajo aerobne bakterije (*Staphylococcus aureus*, beta-hemolitični streptokoki), pri imunsko oslabeledih pa tudi anaerobne bakterije. *S. aureus* največkrat povzroča abscese in paronihijo pa tudi celulitis, ki ga sicer večkrat povzroča *Streptococcus pyogenes*. Med bakterijske okužbe kože uvrščamo impetigo, folikulitis, furunkel, karbunkel in šen. Posebej nevarna je gangrenozna ektima (ecthyma gangrenosum), pri kateri so prisotne razjede s sredinsko nekrozo ter indurirano in pordelo okolico. Navadno se nahajajo v presredku, pod pazduho in pod dojkami. Pri imunokompromitiranih jih običajno povzroči sistemska okužba z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa* in so povezane z visoko smrtnostjo (1–3).

Sekundarno se lahko pojavijo okužbe z mikobakterijami (*M. kansasii*, *M. avium* intracellulare complex in *M. chelonae*), ki se kažejo v obliki granulomatoznih papul ali nodulov. Pri močno imunokompromitiranih bolnikih moramo ob prisotnosti celulitisa ali nodoznega eritema pomisliti tudi na morebitno okužbo z bakterijo *Nocardia asteroides* (1,2).

Najpogostejši povzročitelji glivnih okužb, ki zajemajo kožo, so rodovi *Candida*, *Aspergillus* in *Fusarium* spp. Kažejo se dokaj podobno – kot rdeče makulopapule z okolno purpuro. Kožne spremembe so prisotne pri 70 % bolnikov z razsejano okužbo s *Fusarium* spp. Okužba s kandido se pogosto kaže kot mukokutana kandidoza, ki je omejena na kožo in sluznice in ima izgled bele obloge s pordelo okolico (1–3).

Med virusnimi okužbami, ki se manifestirajo na koži, pri imunokompromitiranih bolnikih najpogosteje pride do reaktivacije latentnih okužb iz družine Herpesvirusi. Virus Herpes simplex tipa 1 in Herpes simplex tipa 2 se pojavita v obliki srbečih izpuščajev oz. mehurčkov na področju ustnic, spolovila, nosu, oči ali ustne sluznice. Pogosta je tudi reaktivacija okužbe z virusom *Varicella zoster*, ki kot primarna okužba povzroča norice. Ob njeni reaktivaciji govorimo o pasavcu ali herpesu zostru. Kaže se z mehurčki na pordeli koži, ki jih navadno spremljajo zelo močne bolečine v področju prizadetega dermatoma (1).

2. Paraneoplastične in avtoimunske spremembe

Za paraneoplastične dermatoze velja, da se pojavijo približno ob istem času kot osnovna maligna bolezen. Patogeneza paraneoplastičnih kožnih sprememb ni povsem jasna, k njihovem nastanku pa lahko prispeva več dejavnikov. Za razliko od infiltrativnih sprememb paraneoplastične kožne spremembe niso infiltrirane z neoplastičnimi celicami.

Mednje uvrščamo Sweetov sindrom oz. akutno febrilno nevtrofilno dermatozo, ki se kaže z dobro omejenimi bolečimi eritematoznimi noduli ali plaki z občasno prisotnimi pustulami. Navadno se pojavijo na koži glave, vratu in zgornjih udov, lahko pa kjer koli na telesu. K nastanku sindroma naj bi prispevala disregulacija citokinov in kolonije spodbujajočih dejavnikov, značilna pa je prisotnost nevtrofilnega infiltrata v dermisu. Ponavadi se pojavi pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo (AML) oziroma ob prehodu iz mielodisplastičnega sindroma (MDS) v AML, lahko tudi pri Hodgkinovem limfomu in pravi policitemiji (1,4).

Med nevtrofilne dermatoze uvrščamo tudi gangrenozno piodermo (*pyoderma gangraenosa*). Kaže se z bolečimi noduli in pustulami z eritematoznimi robovi, ki se hitro razvijejo v razjede s pustuloznim dnom in dvignjenimi vijoličastimi, podminiranimi robovi, ki se ne zacelijo kljub kirurškim ukrepom oz. se po njih celo poslabšajo. Navadno nastanejo na mestu predhodno vstavljenih žilnih katetrov. Približno 7 % primerov je povezanih s hematološko boleznijo, navadno z AML, pa tudi s kronično mieloično levkemijo (KML), diseminiranim plazmocitomom (DP) in MDS.

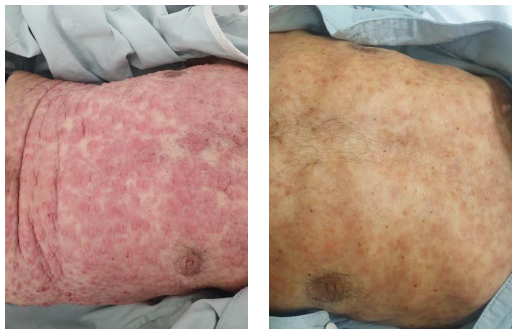
Med redke paraneoplastične kožne spremembe uvrščamo tudi paraneoplastični pemfigus. Skoraj vedno je prizadeta ustna sluznica, in sicer v obliki bolečega stomatitisa, ki zajema tudi orofarinks in ustnice, lahko tudi druge sluznice. Kožne spremembe, ki se pojavijo za sluzničnimi, so polimorfne – zajemajo vse od pustul pa do lezij, podobnih pemfigoidnim, lichen planusu in *erythemi multiforme*. Večinoma je paraneoplastični pemfigus povezan z limfoproliferativnimi boleznimi (Ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), kronično limfocitno levkemijo (KLL), Castlemanovo boleznijo) (1,4,5).

Levkocitoklastični vaskulitis je redek kožni simptom, ki se lahko pojavi pri akutni levkemiji. Gre za imunsko pogojen vaskulitis malih žil, ki nastane nenadno. Na koži se kaže z vijoličnordečimi izboklinami, t. i. tipno purpuro, ki so prisotne predvsem na spodnjem delu nog. Razvije se lahko v boleč ali srbeč izpuščaj, ki največkrat izzveni v nekaj tednih, a lahko zapusti hiperpigmentacije in drobne brazgotinice.

Avtoimunske fenomene srečamo predvsem pri MDS pa tudi po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Med kožnimi manifestacijami so najpogostejši vitiligo, alopecija areata, ekcem, skleroderma, Raynaudov fenomen in kožni vaskulitis.

3. Infiltrativne

Med infiltrativnimi kožnimi spremembami je najbolj značilna sicer relativno redka levkemija kože (*leukemia cutis*), ki se pojavi predvsem pri AML in KLL. Nastane, ko neoplastični levkociti infiltrirajo kožo in je navadno znak napredovale bolezni. Pri samo 7 % bolnikov z levkemijo kože je to prva manifestacija hematološke maligne bolezni, sicer pa se lahko pojavi pri 13 % bolnikov z AML. Zanj so značilni temno rdeči in vijolični plaki oz. noduli, ki so na otip neboleči, lahko pa se kaže tudi z eritemom, eritrodermo in razjedami. Nima predilekcijskega mesta, a lahko prizadane tudi ustno sluznico (noduli, razjede in gingivalna hiperplazija) (6,7).



Slika 1. Prizadetost kože pri bolniku z levkemijo kože pred zdravljenjem (levo) in po zdravljenju (desno) (Vir: Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana).

Mieloidni sarkom (klorom) je maligni ekstramedularni tumor. Tvorijo ga nezrele mieloične celice, ki se lahko pojavijo pred prizadetostjo kostnega mozga, hkrati s prizadetostjo kostnega mozga ali brez prizadetosti kostnega mozga. Najpogostejše se pojavi na koži, in sicer pri AML (8).

Za kožne limfome, ki so sicer precej redki, je značilno kopičenje malignih limfocitov v koži. Poznamo tako B-celične kot T-celične limfome kože, slednji so pogostejši. Med kutanimi T-celičnimi limfomi se najpogostejše pojavlja fungoidna mikoza. Kaže se z makulami, noduli in plaki, ki se lahko razvijejo tudi v generalizirano rdečico s srbečico in luščenjem večjih površin kože. B-celični kožni limfomi se najpogostejše kažejo kot zatrdline (infiltrati), ki so omejene na eno ali dve področji (4).

Tudi disseminirani plazmocitom se redko kaže v ekstramedularni obliki v katerem koli mehkem tkivu. Pretežno se pojavlja v zgornjih dihalih in v prebavilih, poznamo pa tudi zelo redko kožno obliko, ki se kaže v obliki nodulov rdečerožnate barve, ki so na otip boleči in ne krvavijo (1,4).

Kožne spremembe se pojavijo tudi pri amiloidozi zaradi odlaganja amiloida. Infiltracija dermisa z amiloidom povzroči zadebelitev kože na prstih in lahko tudi distrofijo nohtov, zaradi odlaganja amiloida v jezik pa pride do makroglosije.

Spremembe na koži in sluznicah so najpogostejše posledica odlaganja amiloida v krvnih žilah, kar vodi v purpuro, petehije in ekhimoze. Te se tipično pojavijo ob manjšem naporu, na primer kašlju ali napenjanju pri odvajanju blata, in so navadno prisotne okrog oči in ust ter v ustni votlini.

Omeniti velja tudi sicer redek sindrom POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonska gamopatija in kožne spremembe), pri katerem se kožne spremembe kažejo kot hiperpigmentacije, zadebelitev kože, hipertrihoza, hemangiomi in spremembe, podobne sklerodermi.

Kožne spremembe se redko pojavljajo tudi pri Waldenströmovi makroglobulinemiji, in sicer zaradi odlaganja paraproteina v koži, kar povzroči pojav majhnih papul kožne barve, ali zaradi infiltratov malignih B-celic, ki tvorijo plake in redko nodule (1).

4. Spremembe, povezane z zdravljenjem – toksičnost zdravil za kožo

Kožne reakcije, povezane z zdravljenjem, so zelo pogoste. Najbolj pogosta sprememba je toksični eritem – generaliziran morbiliformni izpuščaj, ki ga največkrat zaznamo po zdravljenju z antibiotiki. Antimikotiki (npr. posakonazol in vorikonazol) povzročajo fotosenzitivnost pa tudi izpuščaj in srbenje.

Kemoterapija ponavadi povzroča suho kožo, (serpentinaste) hiperpigmentacije, razbarvanost kože in fotoalergijske reakcije. Antimetaboliti (npr. fludarabin, metotreksat, hidroksiurea) in antraciklini lahko povzročijo makulopapularne izpuščaje in stomatitis. Hidroksiurea, ki je v hematologiji pogosto uporabljeno zdravilo, lahko povzroči tudi aktinično keratozo ter razjede nog, hiperpigmentacije in spremembe na nohtih, demetilacijski agens azacitidin lipoatrofijo obraza, proteasomski inhibitor bortezomib pa nekrotizirajoči vaskulitis malih žil. Pri zdravljenju z inhibitorji tirozinske kinaze (npr. imatinibom) lahko pride do srbečice, alopecije, fotosenzitivnosti, hipopigmentacije ali hiperpigmentacije in makulopapuloznega izpuščaja, inhibitorji Brutonove tirozinske kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) lahko povzročijo petehije, odrgnine, spremembe strukture nohtov in las ter okužbe kože, inhibitor BCL2 pa je povezan z nastankom izpuščaja. Ob uporabi JAK2 inhibitorja ruxolitiniba, je povečano tveganje nemelanomskih kožnih rakov.

Zelo redko se pri uporabi zdravila pojavi preobčutljivostna reakcija (tipa 4) z bolečim luščenjem povrhnjih plasti kože in prizadetostjo sluznic. Glede na stopnjo prizadetosti kože jo uvrščamo med Stevens-Johnsonov sindrom (< 10 % kože) ali toksično epidermalno nekrolizo (> 30 % kože) oz. v vmesno obliko (10–30 % kože). Med zdravili, ki jih uporabljamo pri hematološkem zdravljenju, je pojav najbolj pogost pri alopurinolu, ki ga uporabljamo za preprečevanje hiperurikemije in sindroma tumorske lize, pa tudi pri uporabi antibiotika vankomicina in imunomodulatorja talidomida.

Znan je tudi pojav sindroma DRESS (*angl.* drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, *slo.* izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi znaki), pri katerem se pojavi simetričen rdeč eksantematozni izpuščaj z limfadenopatijo in prizadetostjo različnih organov. V približno 75 % ga povzročijo zdravila, ki jih uvrščamo med visokotvegana. Mednje sodita že omenjena alopurinol in vankomicin. (9)

Bolezen presadka proti gostitelju (*angl.* graft-versus host disease, GVHD) je posebno stanje, do katerega lahko pride po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) zaradi aktivacije darovalčevih imfocitov proti prejemnikovim antigenom. Kožni GVHD delimo na akutni (do 100 dni po PKMC) in kronični (več kot 100 dni po PKMC). Koža je pogosto prvi izmed prizadetih organov, in sicer se akutni kožni GVHD kaže z razširjenim, simetričnim makulopapularnim ali morbiliformnim eksantemom, predvsem na dlaneh in stopalih. Kronični kožni GVHD se lahko kaže na različne načine, največkrat kot hiperpigmentacije in hipopigmentacije ter različnimi znamenji in spremembami, podobnimi *lichenu planusu*, lihen sklerozi in sklerodermi. Koža lahko postane čvrsta in neprožna.



Slika 2. Kožne spremembe pri bolnici s sindromom DRESS. (Vir: Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana.)



Slika 3. Prizadetost kože pri bolniku z boleznijo presadka proti gostitelju. (Vir: Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana.)

KOŽNE SPREMEMEMBE PRI DRUGIH STANJIH IN BOLEZNIH

Anemija

Anemija sama po sebi ni bolezen, temveč stanje, ki je lahko odraz najrazličnejših hematoloških ali nehematoloških bolezni. Glavni splošni znak vseh vrst anemije je bledica kože in sluznic, ki jo najlažje ocenjujemo na dlaneh in vidnih sluznicah. Med ostalimi spremembami kože in sluznic velja omeniti vnetje koticov ust, atrofični glositis (suh in boleč jezik) in suha usta ter koilonihijo pri anemiji zaradi pomanjkanja železa. Pri pomanjkanju vitamina B12 oz.

folatov se prav tako pojavijo razjede ustne sluznice in koticov ust ter makroglositis, lahko tudi zlatenica kože. Zlatenica se pojavi tudi pri tretjini bolnikov s hemolitično anemijo. Pri avtoimunski hemolitični anemiji s hladnimi protitelesi se značilno pojavlja akrocianoza.

Mieloproliferativne bolezni

Med mieloproliferativnimi boleznimi se kožne spremembe pojavljajo predvsem pri pravi policitemiji (*lat. policitemia rubra vera*, PRV). Pri esencialni trombocitemiji (ET) je srbečica kože prisotna pri manj kot 5 %, lahko pa se pojavijo mikrotromboze drobnih žil na prstih rok in nog, kar vodi v spremembo barve in dizestezijo ter v ishemijo terminalnih falang. Pri primarni mielofibrozi je od kožnih manifestacij prisotna zgolj srbečica kože pri majhnem deležu bolnikov. Za pravo policitemijo je značilna srbečica kože, predvsem v stiku s (toplo) vodo (tako imenovana akvagena srbečica), ki je ne spremljajo spremembe v izgledu kože. Značilno je srbečica prisotna po prsnem košu, vratu, hrbtu ter notranji strani rok in stegen. Razlog srbečice ni jasno opredeljen. Pri približno tretjini bolnikov s PRV se pojavlja tudi eritromelalgija z bolečino in pekočino v dlaneh in podplatih, ki jo največkrat spremlja rdeča do vijolična barva kože. Tako pri ET kot pri PRV lahko pride do tromboflebitisa ali globoke venske tromboze, ki se kaže kot oteklina pa tudi toplota in rdečina prizadetega uda.

Mastocitoza

Mastocitoza je izraz za skupino redkih bolezni, za katere je značilno patološko kopičenje mastocitov v tkivih. Poznamo kožno mastocitozo in sistemsko mastocitozo, pri obeh pa so lahko prisotne kožne spremembe. Te se ponavadi kažejo kot makulopapularna kutana mastocitoza/urtikarija pigmentoza, tj. kot rdečerrjave uniformne makule, ki so sprva bolj rdečkaste in nato vse bolj rjave, prav tako se navadno z leti povečuje tudi njihovo število. Lahko jih spremlja koprivnica kože, ki nastane ob manipulaciji ali tuširanju s toplo vodo, pri sistemski mastocitozi (ki je najpogostejša pri odraslih) pa so prisotni tudi drugi sistemski znaki. Značilen je tudi Darierjev znak, ko v približno petih minutah po potegu po prizadeti koži nastane eritem oz. koprivnica, kar potrjuje prisotnost mastocitov na tem mestu (10).

Motnje hemostaze

Spremembe na koži in sluznicah se pri motnjah hemostaze kažejo kot krvavitve. Poznamo petehije (drobne pikčaste krvavitve s premerom 1–2 mm, ki na otip ne pobledejo in niso tipne), purpuro (zlite petehije velikosti 3–10 mm), ekhimoze (podkožne krvavitve velikosti > 1 cm) in hematome (kolekcije krvi zunaj žilnega prostora) ter hemartroze (krvavitve v sklepe). Purpuro nadalje delimo na suho (tj. kožno krvavitev) in mokro (tj. sluznično krvavitev). Pomembno je razlikovati med purpuro, ki se pojavi pri trombocitopeniji in je v ravni kože ter na otip ne poblede, in purpuro zaradi vaskulitisa, ki jo imenujemo tudi tipna purpura in jo lahko spremlja srbečica.

Zdravljenje kožnih sprememb pri krvnih boleznih poteka na različne načine. Zdravljenje osnovne krvne bolezni pogosto izboljša oz. ublaži kožne spremembe. Tako kožne spremembe, povezane s krvavitvami, npr. izzvenijo z normalizacijo primarne oz. sekundarne hemostaze. Okužbe zdravimo s protimikrobnim zdravljenjem, akutne levkemije in ostale maligne bolezni s kemoterapijo, imunoterapijo in radioterapijo, vnetne bolezni in GVHD kože pa s protivnetnimi zdravili.



Slika 4. Kožne spremembe pri bolniku z imunsko trombocitopenijo, ki se kaže kot suha purpura (levo) in mokra purpura (desno). (Vir: Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana).

LITERATURA

1. Fogo A, du Vivier A, Bunker, C. The cutaneous manifestations of haematological malignancy. Clin Med 2009;9:366–370.
2. Gil E, Gant V, Kottaridis P. Supportive care in the management of leukaemia In: Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB, eds. Postgraduate Haematology. Chichester: Wiley Blackwell; 2016. pp. 403, 408, 416.
3. Ungaro R, Mikulska M. The skin and soft tissue infections in hematological patients. Curr Opin Infect Dis 2020;33:101-9.
4. DermNet. Skin manifestations of haematological diseases. Hamilton, New Zealand: 2016. Dosegljivo 19.09.2022 na URL: <https://dermnetnz.org/topics/skin-manifestations-of-haematological-diseases>.
5. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. Int J Mol Sci 2020;21:2178.
6. Bakst RL, Tallman, MS, Douer D, Yahalom. How I treat extramedullary acute leukemia. Blood 2011; 118: 3785–93.
7. StatPearls. Leukemia cutis. Dosegljivo 19.09.2022 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541136/>.
8. Kaygusuz G, Kankaya D, Ekinci C, Topçuoğlu P, Kuzu I. Myeloid Sarcomas: A Clinicopathologic Study of 20 Cases. Turkish J Hematol 2015;32: 35–42.
9. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli M. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesth Dermatol 2013;6:31–7.
10. Gašljević G. Mastocitoza: patomorfološka diagnostika. Mastocitoza v alergologiji – Skupni sestanek Alergološke in imunološke sekcije SZD z Združenjem hematologov Slovenije. Marec 2021.

KAKO IZ OBLIKE PROTEINOGRAMA SKLEPAMO NA DIFERENCIALNO DIAGNOZO KRVNIH IN DRUGIH BOLEZNI?

HOW CAN SERUM PROTEIN ELECTROPHORESIS HELP US DIAGNOSE HEMATOLOGICAL AND OTHER DISEASES?

MATIJA ROZMAN¹, SAŠA ANŽEJ DOMA^{1,2}

IZVLEČEK

Elektroforeza serumskih beljakovin (proteinogram) je laboratorijska preiskava, ki jo pogosto uporabljamo pri klonskih hematoloških boleznih, pomembno vlogo pa ima tudi pri prepoznavanju številnih nehematoloških stanj. Gre za metodo ločevanja proteinov na osnovi njihovih fizikalnih značilnosti pod električno napetostjo, s čimer dobimo šest različnih frakcij – albumine, globuline α_1 , globuline α_2 , globuline β_1 , globuline β_2 in globuline γ , katerih razmerja in koncentracije so lahko spremenjene glede na osnovno stanje. Pravilno tolmačenje rezultatov je ključno za prepoznavo različnih bolezenskih stanj in omogoča pravilno napotitev bolnika k ustreznemu specialistu. Medtem ko je monoklonski zobec v ustrezni klinični sliki lahko kazalnik hematološke bolezni, njegova dinamika pa kazalnik uspešnosti zdravljenja, je poliklonska hipergamaglobulinemija nespecifičen rezultat številnih stanj in ne zahteva napotitve k hematologu.

Ključne besede: elektroforeza serumskih beljakovin, monoklonski protein, poliklonska gamopatija.

ABSTRACT

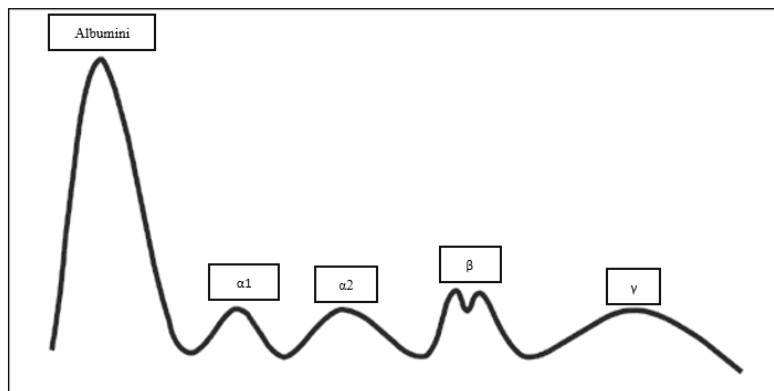
Serum protein electrophoresis is a laboratory method which is often used in the diagnostics of haematological malignancies. Moreover, the method has proven useful in diagnostic procedures for various non-haematological diseases. The method is based on separation of proteins under the electrical voltage according to their physical characteristics resulting in 6 different fractions – albumins, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 and γ globulins. Correct interpretation can help us diagnose various diseases. The identification of a monoclonal protein can, in an appropriate clinical setting, indicate a haematological disease. On the contrary, polyclonal hypergammaglobulinaemia is a nonspecific finding, which does not prompt referral to a haematologist.

Keywords: serum protein electrophoresis, monoclonal gammopathy, polyclonal gammopathy.

UVOD

Elektroforeza serumskih beljakovin (proteinogram) je laboratorijska preiskava, ki jo uporabljamo predvsem pri diagnosticiranju klonskih (rakavih) bolezni plazmatk (plazmacelične diskrazije) in tudi številnih nehematoloških bolezni. Gre za metodo ločevanja serumskih beljakovin na osnovi njihovih fizikalnih značilnosti. Serum bolnika nanesemo na specifičen nosilec, po katerem potujejo beljakovine pod vplivom električne napetosti. Zaradi razlik v velikosti, obliki in naboju se beljakovine razvrstijo v šest frakcij – albumine, globuline α_1 , globuline α_2 , globuline β_1 , globuline β_2 in globuline γ (Slika 1). Na ta način določimo koncentracije posameznih podvrst beljakovin v serumu in njihovo porazdelitev. Dodatne informacije dobimo s serumsko imunoelktroforezo (imunofiksacijo), pri kateri s pomočjo monospecifičnih protiteles potrdimo prisotnost monoklonskega proteina in določimo, kateremu razredu imunoglobulinov (Ig) pripada (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), ter vrsto težke oz. lahke verige Ig (1,2,3). Diagnosticiranje dopolnimo s preiskavo prostih lahkih verig, s katero lahko dokažemo majhne količine lahkih verig kapa ali lambda v odsotnosti monoklonskega proteina (3). Elektroforezo in imunofiksacijo serumskih beljakovin ter določitev prostih lahkih verig uporabljamo pri diagnosticiranju naslednjih hematoloških bolezni: diseminirani plazmocitom, plazmocelična levkemija, AL amiloidoza, bolezen odlaganja težkih verig, Waldenströмова makroglobulinemija in limfomi zrelih limfocitov B. Monoklonski Ig neopredeljenega pomena je benigno stanje, iz katerega se lahko razvijejo vse našteje bolezni. Na proteinogramu lahko prepoznamo tudi stanja prekomerno ali premalo aktivnega imunskega sistema ali posumimo na bolezni različnih organskih sistemov. V prispevku sistematično tolmačimo različne vzorce proteinograma in posebej pojasnjujemo pomen najdbe monoklonskega Ig(2,3).

KOMPONENTE PROTEINOGRAMA



Slika 1. Normalen izvid elektroforeze serumskih beljakovin (proteinograma) (prirejeno po (1)).

Albumini

Albumini so največja komponenta beljakovin v serumu. Sintetizirajo se v jetrih. Naloga albuminov je vzdrževanje osmotskega tlaka ter prenos endogenih in eksogenih molekul, kot so bilirubin, encimi, hormoni, lipidi, kovinski ioni in zdravila (2).

Zmanjšana koncentracija albuminov je odraz zmanjšane sinteze v jetrih in/ali povečane razgradnje ali izgube. Glavni razlogi so bolezni jeter s hudo okvaro hepatocitov, beljakovinska

podhranjenost (kvašiorkor), podhranjenost pri onkoloških in drugih boleznih, nefrotski sindrom, gastropatije z izgubo beljakovin, hude opekline ter akutno in kronično vnetje (vpliv interleukina 6 na hepatocite, ki namesto albuminov sintetizirajo večje količine reaktantov akutne faze). Sinteza albuminov je zmanjšana tudi v nosečnosti (2).

Povečane vrednosti albuminov lahko opazimo pri dehidraciji (zmanjšan delež vode v serumu, povišane vrednosti ostalih serumskih proteinov) (1,2).

Globulini $\alpha 1$

Globulini $\alpha 1$ so najmanjša skupina serumskih beljakovin. V tej frakciji se nahajajo proteazni inhibitor antitripsin, ki predstavlja več kot 90 % frakcije, fetoprotein $\alpha 1$, tiroksin vezujoči globulin in lipoprotein visoke gostote (HDL).

Znižan vrh $\alpha 1$ kaže na pomanjkanje antitripsina $\alpha 1$, kar povezujemo z nastankom emfizema in jetrne bolezni, lahko pa je tudi odraz zmanjšane sinteze globulinov zaradi bolezni jeter ali povečanih izgub skozi ledvice zaradi bolezni ledvic (2,3).

Povišan vrh $\alpha 1$ opazamo pri malignih boleznih (jetrnocelični karcinom, tumorji rumenjakove vrečke), akutnem vnetju in v nosečnosti (1,2).

Globulini $\alpha 2$

Glavni proteini frakcije $\alpha 2$ so prenašalec bakra ceruloplazmin, makroglobulin $\alpha 2$ in haptoglobin.

Zmanjšano frakcijo $\alpha 2$ vidimo pri zasevkih različnih tumorjev, jetrnih boleznih in sepsi ter pri znotrajžilni hemolizi (poraba haptoglobina) in pri Wilsonovi bolezni (pomanjkanje ceruloplazmina).

Povečano frakcijo $\alpha 2$ ugotavljamo pri nefrotskem sindromu, pri katerem je ovirano izločanje preko okvarjene bazalne membrane glomerula. Frakcija je lahko povečana pri sladkornih bolnikih, ob jemanju oralnih kontracepcijskih sredstev ali steroidov ter pri hipertiroidizmu. Povečana koncentracija haptoglobina je značilna za akutni vnetni odgovor in za povečano izločanje estrogenov ali steroidov (nosečnost, kontracepcijska sredstva ali neoplazme, ki izločajo estrogen, ciroza) (1,2).

Globulini β

Frakcijo β delimo v $\beta 1$ in $\beta 2$, a v proteinogramu običajno vidimo le en vrh. Med pomembnejše globuline $\beta 1$ uvrščamo prenašalec železa transferin in lipoprotein nizke gostote (LDL), med globuline $\beta 2$ pa mikroglobulin $\beta 2$ ter beljakovini komplementa C3 in C4.

Zmanjšana frakcija globulinov $\beta 1$ je običajno na račun znižanega transferina (manjša sinteza pri cirozi jeter, izločanje preko bolnih ledvic ali preko poškodovane kože – opekline), lahko tudi na račun LDL pri hipolipoproteinemiji.

Povišane ravni globulinov $\beta 1$ ali $\beta 2$ so značilne za hiperlipidemijo, biliarno cirozo, Cushingovo bolezen, hipotiroidizem, akutno vnetje (komponente komplementa C3), maligno hipertenzijo, nodozni poliarteritis, zaprtje, anemijo zaradi pomanjkanja železa, nosečnost in zdravljenje z estrogeni (2).

Med vrhom β in vrhom γ je t. i. vmesna cona. V tem delu se kopiči C-reaktivni protein (CRP), najdemo pa lahko tudi IgA in M. Pri bolnikih z jetrno cirozo, okužbami dihal ali revmatoidnim artritisom nastane lahko most $\beta-\gamma$, ki združuje oba vrhova (1,2).

Globulini γ

V frakciji γ se nahajajo Ig (IgG, IgA, IgM, IgD in IgE), IgA in IgM pa lahko najdemo tudi znotraj frakcije β (2).

Zmanjšan vrh γ je znak agamaglobulinemije ali hipogamaglobulinemije, do katere pride zaradi zmanjšane sinteze ali povečanih izgub Ig. Vzroki so lahko prirojeni, npr. CVID (*angl.* common variable immunodeficiency), X-vezana agamaglobulinemija in pomanjkanje IgA, lahko pa so pridobljeni, npr. po okužbi s HIV, herpesom, virusom Epstein-Barr, pri malignih boleznih, sladkorni bolezni, avtoimunskih boleznih ter uporabi imunosupresivnih in bioloških zdravil (npr. rituksimaba). Hipogamaglobulinemijo dokažemo s kvantifikacijo serumskih IgG, IgA in IgM (3).

Zvišan vrh γ lahko najdemo pri okužbah ter pri malignih, revmatskih in granulomatoznih boleznih, pri vezivnotkivnih boleznih ali pri boleznih jeter. Če je prisoten en vrh, je monoklonski, če je razširjen, je poliklonski, zelo redko najdemo oligoklonski zobec (1,2,3).

Monoklonski zobec ima izgled tanke visoke konice v frakciji γ , občasno v vmesni coni med frakcijo γ in frakcijo β , še redkeje v frakciji α_2 . V 5% je lahko prisotna biklonalna gamapatija (dva monoklonska zobca). Prisotnost monoklonskega (M) proteina ali paraproteina je značilna za bolezni, ki izhajajo iz enega klona plazmatk, ki izloča bodisi cel Ig bodisi le težke ali lahke verige (Bence-Jonesovi proteini), možna pa je tudi kombinacija teh komponent. Najpogostejše bolezni oz. stanja, pri katerih najdemo M Ig ali proste verige so: diseminirani plazmocitom, AL amiloidoza, bolezen odlaganja lahkih verig, bolezen odlaganja težkih verig, solitarni plazmocitom, monoklonski imunoglobulin neodrejenega pomena (MINP), monoklonski imunoglobulin kliničnega pomena (ledvičnega, kožnega, skeletnega, nevropatskega), plazmacelična levkemija in solitarni plazmocitom. Monoklonski zobec je lahko tudi produkt limfocitov B pri Waldenströmovimakroglobulinemiji (tu vedno IgM), kronični limfocitni levkemiji in drugih ne-Hodgkinovih limfomih (3). Manjše monoklonske zobce lahko najdemo pri različnih stanjih, ki niso posledica klonske razrasti limfocitov B, na primer pri avtoimunskih boleznih (sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, skleroderma, revmatska polimialgija), okužbah (hepatitis C, HIV), kožnih boleznih (skleroderma, gangrenska pioderma), boleznih ledvic (C3-glomerulonefritis, membranska nefropatija) in živčevja ter pri drugih motnjah (krioglobulinemija). V starosti lahko najdemo monoklonski zobec tudi brez pridružene bolezni (2,3,4).

Poliklonski zobec se kaže kot širokobazni vrh v frakciji γ . Proteini izhajajo iz številnih klonov plazmatk, kar vidimo pri okužbah (tj. bakterijskih – osteomielitis, endokarditis, TBC, virusnih – HIV, hepatitis C, infekcijska mononukleoza, okužba z virusom *Varicella zoster*), pri vezivnotkivnih boleznih (revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, skleroderma, sistemska skleroza, Sjögrenov sindrom, temporalni arteritis, sarkoidoza), pri malignomih (rak pljuč, jajčnika, želodca, ledvic, jetrnocelični karcinom), pri drugih vnetnih boleznih (kronična vnetna črevesna bolezen, pljučne bolezni (cistična fibroza, kronični bronhitis, bronhiektazije), pri endokrinih boleznih (vnetja ščitnice), pri kronični jetrni bolezni (ciroza, avtoimunski ali virusni hepatitis) (3,5).

Oligoklonske frakcije so sestavljene iz več različnih frakcij Ig. Pojavljajo se redko, lahko pri kroničnem imunskem draženju ali zaviranju (Lymska bolezen, sistemski lupus, sifilis, Sjögrenov sindrom, avtoimunski hepatitis, revmatoidni artritis z visoko koncentracijo revma faktorja) (2).

Serumske (monoklonske) proste lahke verige kapa in lambda so podobno kot monoklonski Ig tumorski označevalec diseminiranega plazmocitoma, AL amiloidoze in podobnih stanj. Tudi te, podobno kot monoklonski Ig, uporabljamo pri diagnosticiranju in spremljanju bolezni ter pri oceni odgovora na zdravljenje. Poleg koncentracije verig kapa in lambda je pomembno tudi razmerje med njima (porušeno je odraz klonske bolezni). Poliklonsko povišanje prostih lahkih verig v serumu opazimo pri splošnem imunskem odzivu, kroničnih okužbah in ledvičnih boleznih (3,4).

INDIKACIJE ZA PROTEINOGRAM SERUMA

Preiskavo je smiselno napraviti pri bolnikih, pri katerih sumimo na diseminirani plazmocitom, AL amiloidozo in druge limfomske bolezni, torej pri bolnikih z nepojasnjeno anemijo, povišanimi celokupnimi proteini v serumu, okrnjenim ledvičnim delovanjem, proteinurijo, bolečinami v kosteh, oslabelostjo, utrujenostjo, hujšanjem, neopredeljenimi osteolitičnimi lezijami ali zlomi, ponavljajočimi se okužbami, povišano sedimentacijo eritrocitov, hiperkalcemijo ali polinevropatijo. Proteinogram seruma vedno dopolnimo z imunofiksacijo, s čimer potrdimo monoklonalnost in določimo vrsto monoklonskega proteina (3).

UKREPANJE OB UGOTOVITVI MONOKLONSKEGA PROTEINA

Odkritje monoklonskega imunoglobulina v serumu še ne pomeni bolezni. Ob odsotnosti drugih znakov bolezni (anemija, prizadetost ledvic ali kosti, hiperkalcemija, hiperviskoznost, limfadenopatija, povečana vranica) in manj kot 10-odstotni infiltraciji kostnega mozga s klonskimi plazmatkami stanje imenujemo monoklonski imunoglobulin neopredeljenega pomena (MINP). Razširjenost (prevalenca) MINP pri starejših od 50 let je 3,2/100 oseb, pri starejših od 85 let pa 8/100 oseb. Te bolnike moramo napotiti v hematološko ambulantno, saj stanje lahko napreduje v diseminiraniplazmocitom, AL amiloidozo ali limfomsko bolezen. Verjetnost napredovanja je večja pri vrednostih monoklonskega proteina >15 g/l, pri monoklonskem proteinu tipa ne-IgG in pri nesorazmernem količniku prostih lahkih verig kapa/lambda v serumu. Obstaja tudi monoklonska imunoglobulinemija kliničnega pomena, pri kateri se monoklonski protein povezuje z boleznijo ledvic, kosti, kože ali z nevropatijo. Stanja zdravimo s podobnimi zdravili kot diseminirani plazmocitom (2,4).

ZAKLJUČEK

Elektroforeza in imunofiksacija serumskih beljakovin sta pomembni metodi, ki pomagata pri diagnosticiranju različnih bolezenskih stanj, predvsem klonskih bolezni plazmatk in limfocitov B. Pravilno tolmačenje je izrednega pomena. Če potrdimo prisotnost monoklonskih proteinov, je potrebna hematološka obravnava, stopnja nujnosti pa je odvisna od velikosti in vrste monoklonskega zobca, bolnikovega splošnega stanja in pridruženih težav, ki kažejo na bolezen (anemija, ledvična prizadetost, nevropatija itd.). Dokaz poliklonskih in/ali oligoklonskih frakcij ne sodi v hematološko ambulantno, saj je diferencialna diagnoza zelo široka in običajno ne vključuje hematoloških bolezni.

LITERATURA

1. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005;71:105–12.
2. Glaser Kraševac M, Tašner T. Clinical significance of serum protein electrophoresis. *Zdrav Vestn* 2019;88:593–606.
3. Murray DL. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. In: Rajkumar RS, ed. *UpToDate*, Waltham, MA.
4. Zver S, Škerget M. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotništvo Buča; 2022. p. 1117–264.
5. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, Mattman A, Chen LYC. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. *Haematologica* 2020;105:e121–e123.
6. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131:163–73.

SINDROM VEXAS – NOVOODKRITA AVTOVNETNA BOLEZEN PRI ODRASLIH

VEXAS SYNDROME – A NEW AUTOINFLAMMATORY SYNDROME IN ADULTS

ALOJZIJA HOČEVAR

IZVLEČEK

Sindrom VEXAS je na novo prepoznan monogeni avtovnetni sindrom in je posledica pridobljene mutacije gena, umeščenega na kromosomu X, v celicah mieloidne vrste. Posledica mutacije je motnja ubikvitilacije proteinov. Klinična slika bolezni je pestra in sega na različna področja medicine ter jo pravzaprav šele spoznavamo. Na sindrom VEXAS moramo pomisliti pri bolnikih z makrocitno anemijo ali mielodisplastičnim sindromom in različnimi, praviloma terapevtsko slabo odzivnimi vnetnimi manifestacijami. V celicah kostnega mozga najdemo značilne citoplazemske vakuole. Bolezen potrdimo z genetsko analizo.

Ključne besede: VEXAS, ubikvitilacija, somatske mutacije, avtovnetje, makrocitna anemija.

ABSTRACT

VEXAS syndrome is recently recognized monogenic syndrome characterized by a dysregulated innate immune response. The genetic background is linked to somatic mutations of a single gene with critical importance in ubiquitylation. VEXAS syndrome manifests as an adult-onset, progressive and treatment-refractory hyperinflammation. The phenotype can be variable as systemic inflammation occurs in various organs – predominantly in the skin, lungs, blood vessels, and cartilage. Additional hallmark features include characteristic bone marrow vacuolization, and cytopenias due to bone marrow failure.

Keywords: VEXAS, ubiquitylation, somatic mutations, autoinflammation, macrocytic anemia.

UVOD

Avtovnetne bolezni poganja deregulacija elementov prirojene imunosti – od motenega delovanja inflammasoma, motnje interferonskega signaliziranja in disfunkcije signalne poti jedrnega faktorja $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) do neustreznega zvijanja proteinov in celičnega stresa. Z motnjo na ravni ubikvitilacije je prav tako povezanih več prirojenih avtovnetnih sindromov (1).

Avtovnetne bolezni se običajno izrazijo zgodaj v življenju in so največkrat povezane s prirojeno mutacijo specifičnih genov. Redkeje se pričnejo šele v odraslosti. Takšni sta Stillova bolezen v odrasli dobi in sindrom Schnitzler (2).

Leta 2020 so prepoznali nov avtovnetni sindrom – sindrom VEXAS, ki se izrazi v pozni odrasli dobi. Označujejo ga povišana telesna temperatura, sistemsko vnetje z večorgansko prizadetostjo (nevtrofilno vnetje najpogosteje prizadene kožo, hrustanec, pljuča in žile, a tudi druge organe), trombotični dogodki in napredujoča odpoved kostnega mozga (3). Uvrščamo ga v skupino t. i. hematološko-inflamatornih sindromov, kamor sodita tudi Erdheim-Chesterova bolezen in Feltyjev sindrom. Sistemsko vnetje in avtoimunski fenomeni se zlasti pogosto razvijejo pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (tj. v približno 20 % primerov), patofizioloških mehanizmov pa še niso raziskali (4).

OPREDELITEV IN MEHANIZEM BOLEZNI

Izraz VEXAS je akronim za **v**akuole v celicah v kostnem mozgu, **E1**-encim, **X**-kromosom, **a**vtovnetje in **s**omatske mutacije (3).

Gre za pridobljen napredujoč sindrom, ki je posledica pridobljenih somatskih mutacij. Bolezen je vezana na kromosom X, zato zbolevalo večinoma moški, praviloma v pozni starosti (po 40. letu starosti, najpogosteje v 6. in 7. desetletju življenja). Primeri bolezni pri ženskah so zelo redki (npr. pri prirojeni ali pridobljeni monosomiji kromosoma X) (5).

Mutacije, ki povzročajo sindrom VEXAS, prizadenejo gen *UBA1*, tj. gen za ubikvitin aktivirajoči encim 1 oziroma encim E1, ki je dogovoren in ključen za pričetek ubikvitilacije proteinov. Tristopenjski proces ubikvitilacije je eden reverzibilnih načinov postranslacijske modifikacije proteinov, s katero celica nadzoruje delovanje in aktivnost znotrajceličnih signalih poti, ki so ključne za njeno preživetje (npr. nadzor celičnega cikla, celične smrti). Ubikvitilacija omogoča tudi hitro uravnavanje elementov naravne imunosti. Proteinom, »označenim« z ubikvitinom, se namreč spremenita njihova aktivnost in zmožnost interakcije z drugimi molekulami ali pa jih celica odstrani oz. razgradi s pomočjo celičnega organela za razgradnjo proteinov, t. i. proteasoma. Posledica drugačnosmiselne mutacije (*angl.* missense mutation) v genu *UBA1* je moteno delovanje encima E1 (nezadostno katalitično delovanje), kar vodi do motene ubikvitilacije citoplazemskih proteinov. Nadaljnji mehanizmi bolezni še niso podrobneje raziskani, rezultati preliminarne raziskave pa kažejo znotrajcelično aktivacijo več provnetnih poti, vključno z aktivacijo interferonov tipa 1 in odzivom na nezvite proteine (6).

Pri pregledu kostnega mozga bolnikov s sindromom VEXAS v celicah mieloične vrste (predvsem promielocitih in mielocitih) in tudi v eritrocitnih predhodnikih najdemo citoplazemske vakuole, ki so posledica kopičenja znotrajceličnega debrisa. Čeprav jih v mieloičnih celicah normalno ne vidimo in jih imajo praviloma vsi bolniki s sindromom VEXAS, pa njihova najdba ni patognomonična. Citoplazemske vakuole lahko namreč odkrijemo tudi pri pomanjkanju transkobalamina II, pomanjkanju bakra, toksičnem delovanju cinka, zastrupitvi z alkoholom, sepsi in mieloidnih neoplazmah. Specifičnost najdbe vakuol za sindrom VEXAS se poveča, ko ima vsaj 10 % predhodnikov nevtrofilnih granulocitov več kot eno citoplazemsko vakuolo (7).

KLINIČNA SLIKA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Klinična slika je pestra in kompleksna ter se prekriva s klinično sliko različnih »klasičnih« opredeljenih hematoloških, dermatoloških in revmatskih bolezni (8,9). Zaenkrat prepoznane in opisane prezentacije bolezni prikazujemo v Tabeli 1.

Za sindrom VEXAS je značilna makrocitna anemija, lahko s spremljajočo trombocitopenijo. Pogosta je limfopenija. Tretjina do polovica bolnikov v nadaljnjem poteku bolezni razvije sliko

mielodisplastičnega sindroma. Možni, a redkejši stanji sta monoklonska imunoglobulinemija neopredeljenega pomena in multipli mielom (čeprav slednjega v izhodiščni kohorti 25 bolnikov opisujejo v kar 20 % primerov) (3).

Približno 40 % bolnikov utrpí trombembolični dogodek, neredko zgodaj v poteku bolezni. Večinoma gre za venske tromboze (10). Trombotični dogodki se lahko kljub antikoagulantnemu zdravljenju ponavljajo. Povečana pojavnost tromboz je večvzročno pogojena in je vsaj delno odraz s citokini aktivirane kaskade koagulacije, poškodbe žilne stene, oblikovanja nevtrofilnih zunajceličnih pasti in prisotnosti antifosfolipidnih avtoproteiteles.

Bolniki imajo pogosto spremembe na koži – od nevtrofilnega dermatitisa, sprememb, značilnih za Sweetov sindrom, bolečih papul in nodoznega eritema do kožnih sprememb zaradi drobnožilnega vaskulitisa.

Med revmatskimi manifestacijami je pogosta klinična slika, ki posnema relapsni polihondritis (ima jo do 60 % bolnikov) s prizadetostjo hrustancev (hondritisom) nosu in uhljev. Z analizami podatkov so ugotovili, da ima 8 % bolnikov z diagnozo relapsni polihondritis pravzaprav sindrom VEXAS. Za razliko od »klasičnega« relapsnega polihondritisa pri bolnikih s sindromom VEXAS običajno ne vidimo vnetja rebrnega hrustanca (tj. kostohondritisa) ter hrustancev grla in dihalnih poti. Verjetnost sindroma VEXAS je pri moških s hondritisom in hkatno makrocitno anemijo (volumen eritrocitov > 100 fl) ali številom trombocitov < 200 × 10⁹/l visoka (diagnostična občutljivost 100 %, specifičnost 96 %).

Mutacije gena *UBA1* so dokazali tudi pri bolnikih z neobičajno sliko sistemskega vaskulitisa (npr. nodoznega poliarteritisa, vaskulitisa ANCA in gigantoceličnega arteritisa), revmatoidnega artritisa, sistemskega eritematoznega lupusa in Stilllove bolezni v odraslosti, kar kaže na širok spekter možnih pojavnih oblik bolezni – od kostno-mišičnih simptomov (kronični oligoartritis in poliartritis, pogostejše gležnjeve, kolen in zapestij kot malih sklepov rok in stopal, lahko eroziven) do vaskulitisa s prizadetostjo žil različnih velikosti (od drobnih žil do srednjevelikih in velikih arterij) (11,12).

Razmeroma pogosto je dokumentirano vnetje oči – od konjunktivitisa in blefaritisa do (epi) skleritisa, uveitisa in optičnega nevritisa. Periorbitalni edem je lahko zelo izrazit, v literaturi pa opisujejo tudi primere periorbitalnega oziroma intraorbitalnega panikulitisa (12).

Zaradi pridružene enostranske ali obojestranske senzorinevralne naglušnosti (pri 13–63 % bolnikov) lahko ob hkratnem vnetju oči sindrom VEXAS zamenjamo za Coganovo bolezen. Prizadetost perifernega živčevja je možna, a je opisov malo.

Dispneja in kašelj kažeta na prizadetost pljuč. Difuzne ali lokalizirane pljučne infiltrate najdemo na rentgenogramu in visokoločljivostnem računalniškotomografskem (CT) posnetku prsnih organov pri 45 % bolnikov (najpogostejše vzorec nespecifične intersticijske pljučnice, organizirajoče pljučnice, obliterativnega bronhiolitisa).

Klinično sliko dopolnjujejo ponavljajoča se febrilna stanja, med laboratorijskimi izvidi pa povišane vrednosti vnetnih parametrov (13).

Diagnostična je najdba oz. dokaz specifične mutacije v genu *UBA1*. Najpogostejša posledica mutacije je zamenjava metionina v kodonu 41 (pMet41) tretjega eksona s treoninom (45–60 % primerov), valinom (20–30 % primerov), levcinom (približno 20 % primerov). Odkrili so že nove mutacije, tudi na drugih mestih tarčnega gena (npr. mutacija v kodonu 56 ali mutacija na mestu spajanja v eksonu 3). Izsledki raziskav kažejo, da vrsta mutacije določa klinično sliko oz. napoved izida bolezni (prognostično neugodna je npr. zamenjava metionina z valinom) (3,13).

Tabela 1. Klinične značilnosti sindroma VEXAS.

Splošni simptomi/znaki	
povišana telesna temperatura	65–94 %
hujšanje	55 %
limfadenopatija	35 %
sistemsko vnetje	95 %
Koža	
nevtrofilni dermatitis	15–40 %
nodozni eritem	13 %
rdečkaste papule	22 %
koprivnica	8 %
reakcija na mestu vboda	8 %
Glava	
hondritis (nos, uhlji)	do 67 %
periorbitalni edem	6–9 %
vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)	18–41 %
senzorinevralna naglušnost	13–63 %
Prsni koš	
alveolitis, pljučni infiltrati	41–49 %
plevralni izliv	1–10 %
mioperikarditis	1–5 %
Trebuh	
hepatosplenomegalija	5–14 %
prizadetost prebavil, kolitis	5–15 %
Sečila/spolovila	
orhitis, epididimitis	6 %
ledvična prizadetost	do 10 %
Kostno-mišični sistem	
artritis	28–39 %
miozitis	< 1 %
Žile	
vaskulitis	4–26 %
tromboembolični dogodki	35–41 %
Kostni mozeg	
makrocitna anemija	95–100 %
mielodisplastični sindrom	31–35 %
mielom	1 %
vakuole v mieloičnih in eritrocitnih prekurzorjih	100 %

NAPOVED IZIDA BOLEZNI IN ZDRAVLJENJE

Potek bolezni je praviloma težak, s pogostimi zapleti in visoko umrljivostjo (petletno preživetje bolnikov je 60–65 %). Resen zaplet je sindrom makrofagne aktivacije. Kronično vnetje lahko vodi v sekundarno amiloidozo. Pogoste so tudi sistemske okužbe.

V raziskavi francoskega registra bolnikov s sindromom VEXAS, ki vključuje 116 primerov, so se na podlagi klinične slike izrisale tri prognostično različne podskupine bolnikov: i) bolniki s sliko mielodisplastičnega sindroma in s prevladujočimi vnetnimi manifestacijami (pogosta prizadetost hrustanca, pljuč, srca, prebavil) in s 50-odstotnim petletnim preživetjem; b) bolniki z blažjim fenotipom bolezni z redkeje in manj izraženimi splošnimi simptomi, manj pogostimi pljučnimi infiltrati in venskimi trombembolizmi in c) bolniki z vaskulitičnim podtipom bolezni z izrazitimi kožnimi spremembami, višjo starostjo ob prezentaciji, močno povišanimi vrednostmi vnetnih parametrov in s pogostimi poslabšanji. Zadnja dva podtipa sta povezana z boljšim petletnim preživetjem (85–90 %) (13).

Zdravljenje sindroma VEXAS je za zdaj nezadovoljivo. Z visokimi odmerki glukokortikoidov (vsaj 20–40 mg prednizolona dnevno) sicer umirimo sistemsko vnetje, a se ob znižanju odmerka hitro ponovi. Imunomodulatorno zdravljenje s klasičnimi sintezniimi imunomodulatornimi zdravili in z zaviralci citokinov, npr. interleukinom 6 in interleukinom 1, je neučinkovito ali omejeno učinkovito (11,14). Na mestu vbrizganja zaviralca interleukina 1 anakinre se v več kot polovici primerov pojavi huda lokalna reakcija. Terapevtsko bistveno več obetajo zaviralci Janusovih kinaz, ki zavirajo v okviru bolezni pretirano interferonsko signaliziranje. Pri bolnikih s prevladujočo sliko mielodisplastičnega sindroma poročajo o odgovoru na hipometilacijsko učinkovino azacitidin in o učinkovitosti alogene presaditve matičnih celic kostnega mozga (15).

ZAKLJUČEK

Termin avtoimunske bolezni so opredelili leta 1999. Poleg prirojenih monogenetskih bolezni je napredek v molekularnogenetskem diagnosticiranju omogočil širitev spektra teh stanj. Rezultat molekularnogenetskega pristopa je tudi nedavno odkrit sindrom VEXAS.

LITERATURA

1. Beck DB, Werner A, Kastner DL, Aksentijevich I. Disorders of ubiquitylation: unchained inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2022;6:1–13.
2. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:222–37.
3. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628–38.
4. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1188–94.
5. Templé M, Kosmider O. VEXAS Syndrome: A Novelty in MDS Landscape. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1590.
6. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem Sci* 2017;42:873–86.
7. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thépot S, Chabrun F, Kosmider O, et al. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol* 2021;195:286–9.
8. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood* 2021;137:3591–4.
9. Patel BA, Ferrada MA, Grayson PC, Beck DB. VEXAS syndrome: An inflammatory and hematologic disease. *Semin Hematol* 2021;58:201–3.
10. Groarke EM, Dulau-Florea AE, Kanthi Y. Thrombotic manifestations of VEXAS syndrome. *Semin Hematol* 2021;58:230–8.
11. Zeeck M, Kötter I, Krusche M. VEXAS-Syndrom [VEXAS syndrome]. *Z Rheumatol* 2022. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00393-022-01169-6.
12. Koster MJ, Warrington KJ. VEXAS within the spectrum of rheumatologic disease. *Semin Hematol* 2021;58:218–25.
13. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 2022;186:564–74.
14. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel CA, Lega JC, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood* 2021;137:3682–4.
15. Diarra A, Duployez N, Fournier E, Preudhomme C, Coiteux V, Magro L, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome: a 2-center experience. *Blood Adv* 2022;6:998–1003.



GASTROENTEROLOGIJA

6/

SLEDENJE BOLNIKOV S PORTALNO HIPERTENZIJO IN ALGORITMI ZDRAVLJENJA VARIKOZNIH KRVAVITEV

MONITORING OF PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION AND TREATMENT ALGORITHMS OF VARICEAL BLEEDING

SAMO PLUT

IZVLEČEK

O klinično pomembni portalni hipertenziji govorimo, ko gradient tlakov med portalnim in sistemskim venskim obtokom preseže 10 mmHg. Je vzrok zapletov jetrne ciroze in dekompenzacije – nastanka ascitesa, akutne varikozne krvavitve in hepatične encefalopatije. Portalno hipertenzijo lahko potrdimo z neposrednim invazivnim merjenjem gradienta tlaka, posredno pa jo potrdimo endoskopsko s prisotnostjo varic. Invazivni metodi lahko nadomestimo s kombinacijo neinvazivnega merjenja jetrne trdote in laboratorijskih preiskav krvi. Bolnike z napredujočo kronično jetrno boleznijo, če je možno, zdravimo vzročno – odstranimo vzrok jetrne bolezni (alkoholna abstinenca, zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa, zmanjšanje čezmerne telesne teže). Sledimo jih letno. Pri bolnikih s kompenzirano boleznijo in klinično pomembno portalno hipertenzijo zaradi preprečevanja dekompenzacije uvedemo neselektivni zaviralec beta. V primeru neprenašanja ali kontraindikacije jih napotimo na endoskopijo. Ta je potrebna tudi, ko jetrna trdota preseže 20kPa ali se število trombocitov zniža pod 150. Akutna krvavitev iz varic je povezana z znatno smrtnostjo. Algoritem zdravljenja vključuje ukrepe hemodinamske stabilizacije, restriktivnega nadomeščanja krvi in zdravljenja z vazoaktivnim zdravilom ter profilaktični antibiotik. Sledi endoskopija z interventnim posegom. V primeru neuspešne endoskopske hemostaze vstavimo balonsko sondo, pri recidivni ali neodzivni krvavitvi pa je rešilno zdravljenje vstavitev transjugularnega znotrajjetrnega portosistemskega obkroga. V sekundarni profilaksi uvedemo neselektivni zaviralec beta, terapevtsko endoskopijo pa ponavljamo do popolne eradikacije varic.

Ključne besede: napredujoča kronična jetrna bolezen, portalna hipertenzija, varikozna krvavitev.

ABSTRACT

Clinically significant portal hypertension is present when the pressure gradient between portal and systemic venous circulation exceeds 10 mmHg. It is the cause of complications of liver cirrhosis and decompensation – formation of ascites, acute variceal bleeding and hepatic encephalopathy. Direct invasive measurement of the pressure gradient is the gold standard of diagnosis. The presence of varices endoscopically is an indirect but reliable confirmation. Combination of non-invasive measurement of liver stiffness and laboratory blood testing has proven adequate for diagnosis. In patients

with advanced chronic liver disease, the cause of the liver disease should be removed (alcohol abstinence, treatment of hepatitis viral infection, reduction of excess body weight). We follow them annually. Patients with compensated disease and clinically significant portal hypertension should be put on non-selective beta-blocker to prevent decompensation. In case of intolerance or contraindications, we refer them to endoscopy. If liver stiffness exceeds 20kPa or platelets fall below 150 endoscopy is indicated as well. Acute variceal bleeding is associated with significant mortality. The treatment algorithm includes hemodynamic stabilization, restrictive blood replacement strategy and vasoactive drug and prophylactic antibiotic treatment. This is followed by endoscopy with hemostatic procedure. In case of failure, a balloon probe is inserted. In case of recurrent or resistant bleeding, transjugular intrahepatic portosystemic shunt is the rescue therapy. Secondary prophylaxis includes treatment with a non-selective beta-blocker and therapeutic endoscopy and complete varices eradication.

Keywords: advanced chronic liver disease, portal hypertension, variceal bleeding.

UVOD

Normalen gradient tlakov med portalnim in sistemskim venskim obtokom je nižji od 5 mmHg, pri višjih vrednostih pa govorimo o portalni hipertenziji. Ta navadno postane klinično pomembna, ko gradient preseže 10 mmHg. Najpogostejši vzrok portalne hipertenzije je jetrna ciroza, ki je posledica alkoholne bolezni jeter, nealkoholne zamaščenosti jeter ali kroničnega virusnega hepatitisa (1,2). Vnetna aktivnost v jetrih povzroči strukturne spremembe jetrnega parenhima – v začetku gre za jetrno fibrozo, ki s časom napreduje v nepovratno jetrno cirozo. Fibroza in ciroza skupaj s povišanim tonusom jetrnega žilja povzročita povišan upor proti pretoku krvi skozi jetrno tkivo. Portalna hipertenzija povzroči sproščanje vazodilatatorjev kot je dušikov oksid, kar povzroči splanhično vazodilatacijo, zmanjšanje efektivnega arterijskega volumna in sistema krvnega tlaka, aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron ter zadrževanje vode in natrija (3,4). Vzroki portalne hipertenzije so številni, glede na mesto vzroka pa razlikujemo presinusoidno, posinusoidno in sinusoidno portalno hipertenzijo. Vzroke prikazujemo v Tabeli 1 (5).

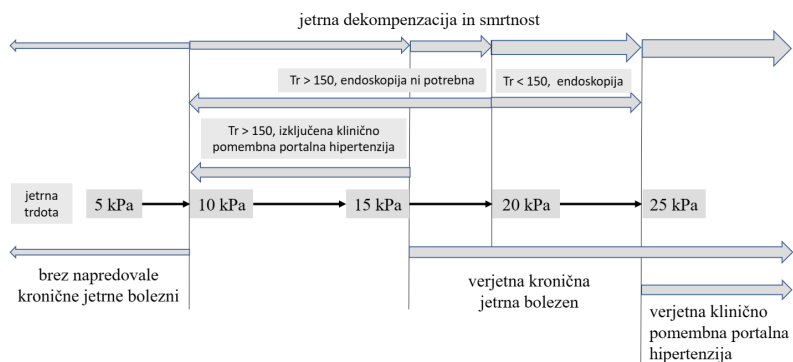
Tabela 1. Vzroki portalne hipertenzije.

Presinusoidna	Sinusoidna	Posinusoidna
tromboza lialne vene	ciroza	tromboza jetrnih ven (Budd-Chiarijev sindrom)
tromboza portalne vene	porto-sinusoidalna žilna bolezen	kongenitalna malformacija in tromboza spodnje vene kave
zunanje vtiskanje portalne vene	prirojena jetrna fibroza	konstriktivni perikarditis
prirojena stenoza portalne vene	policistična bolezen jeter	bolezni trikuspidalne zaklopke
shistosomoza		
	idiopatska portalna hipertenzija	
	granulomatozne bolezni (sarkoidoza, tuberkuloza, PBC ipd.)	
	amiloidoza	
	infiltracija jeter v sklopu hematoloških bolezni	
	venookluzivna bolezen jeter	
	jetrnocelični karcinom	
	huda akutna oblika virusnega ali alkoholnega hepatitisa	

Portalna hipertenzija je vzrok zapletov jetrne ciroze – ascitesa ter njegovih zapletov (hepatični hidrotoraks, spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom), akutne varikozne krvavitve in hepatične encefalopatije. Mednarodna priporočila za obravnavo bolnikov s portalno hipertenzijo že od leta 1990 povzemajo Baveno smernice, sedma posodobitev je bila objavljena leta 2021 (6). Ker je diagnoza jetrne ciroze histološka, že šesta različica Baveno priporočil namesto o jetrni cirozi govori o napredovali kronični jetrni bolezni (*angl.* ACLD advanced chronic liver disease), s čimer se izognemo potrebi po histološkem razlikovanju med napredovalo fibrozo in cirozo. ACLD je v začetnem stadiju kompenzirana, tveganje za dekompenzacijo pa je odvisno od prisotnosti klinično pomembne portalne hipertenzije (*angl.* CSPH clinically significant portal hypertension).

DIAGNOSTICIRANJE KLINIČNO POMEMBNE PORTALNE HIPERTENZIJE

Portalno hipertenzijo lahko potrdimo z direktnim invazivnim merjenjem gradienta med portalno veno in jetrnimi venami (*angl.* HVPg hepatic venous pressure gradient), ki je še vedno zlati standard. Če pri bolniku z napredovalo kronično jetrno boleznijo endoskopsko ugotovimo gastroezofagealne varice, s tem potrdimo klinično pomembno portalno hipertenzijo. Invazivni metodi lahko dobro nadomestimo z neinvazivnimi metodami, v prvi vrsti z merjenjem jetrne trdote z elastografijo (*angl.* LSM liver stiffness measurement) in z laboratorijskimi preiskavami krvi – vrednostjo trombocitov (Tr), razmerjem vrednosti AST (aspartat transaminaza) in Tr, FIB-4 točkovnikom in komercialnimi testi za neinvazivno oceno fibroze, ki združujejo različne serumske označevalce. S slikovnim diagnosticiranjem – računalniško tomografijo trebuha lahko ocenimo površino jeter, prisotnost ascitesa ter prisotnost venskih kolateral ali varic. Posredno lahko na CSPH sklepamo ob prisotnosti pajkastih nevusov, ascitesa ali vidnih abdominalnih portosistemskih kolateralah ter prisotnosti splenomegalije. Na Sliki 1 prikazujemo algoritem neinvazivne opredelitve ACLD in klinično pomembne portalne hipertenzije.



Slika 1. Algoritem neinvazivne opredelitve napredovale kronične jetrne bolezni in klinično pomembne portalne hipertenzije. Povzeto po smernicah Baveno VII (6).

ZDRAVLJENJE IN SLEDENJE BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO JETRNO BOLEZNIJO

Nedavno posodobljena priporočila Baveno VII obravnavajo bolnika z napredovalo kronično jetrno boleznijo (6). V prvi vrsti moramo odstraniti vzrok jetrne bolezni: bolnike spodbujamo k popolni alkoholni abstinenci ter zdravimo kronično okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C. To pomembno zmanjša portalno hipertenzijo in tveganje dekompenzacije. Svetujemo zdrav življenjski slog (zmanjšanje čezmerne telesne teže, dobro vodenje sladkorne bolezni, redna telesna dejavnost).

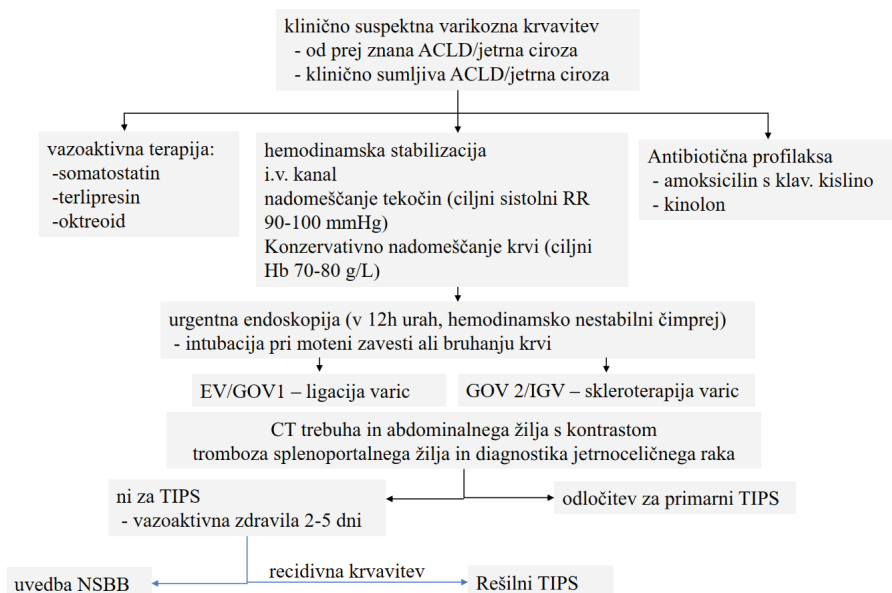
Če je zdravljenje s statini indicirano zaradi drugih vzrokov (npr. srčno-žilna indikacija), izsledki raziskav kažejo, da lahko izboljšajo preživetje pri bolnikih z začetno stopnjo jetrne ciroze (Child A in B). Indicirani so znižani odmerki, npr. simvastatin 20 mg/dan. Pri bolnikih z indikacijo za jemanje acetilsalicilne kisline in jetrno cirozo ta morda zniža tveganje za vznik jetrnoceličnega raka. Zdravljenje s humanimi albumini je indicirano pri zapletih portalne hipertenzije – ob spontanem bakterijskem peritonitisu in hepatorenalnem sindromu. Z antibiotiki zdravimo spontani bakterijski peritonitis. Primarno profilakso z antibiotiki priporočamo pri bolnikih z višjo stopnjo jetrne ciroze in ascitesom z nizko vsebnostjo beljakovin ter akutno ob krvavitvi v prebavila. Sekundarna antibiotična profilaksa je indicirana pri bolnikih po prebolelem SBP. Pri izbiri antibiotika upoštevamo lokalne mikrobiološke posebnosti (v Sloveniji amoksicilin s klavulansko kislino, v primeru alergije pa kinolon). Neodzivno hepatično encefalopatijo zdravimo z rifaksiminom. Zdravljenje z rifaksiminom uvedemo tudi pri bolnikih z anamnezo hepatične encefalopatije po vstavitvi elektivnega transjugularnega intrahepatalnega portosistemskega obkroga (*angl.* transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Antikoagulantnega zdravljenja pri bolnikih z jetrno cirozo ne ukinjamo, direktne antikoagulate pa lahko varno predpišemo bolnikom z jetrno cirozo Child A in B.

Bolnike z ACLD sledimo na 12 mesecev s kliničnim pregledom, laboratorijskimi preiskavami, ultrazvočno preiskavo jeter in merjenjem jetrne trdote. Bolnikom s kompenzirano ACLD in klinično pomembno portalno hipertenzijo z namenom preprečevanja dekompenzacije uvedemo neselektivne zaviralce beta (karvedilol ali propranolol). Odmerek titriramo do znižanja srčne frekvenca za 25 % glede na izhodiščno ali do srčne frekvenca 55/min. Ti bolniki ne potrebujejo endoskopije za opredelitev varic, saj ta ne spremeni obravnave. Bolnike, pri katerih neselektivnega beta zaviralca zaradi kontraindikacije ne moremo uvesti ali ga ne prenašajo, napotimo na endoskopijo in elektivno ligacijo varic. Prav tako potrebujejo endoskopijo bolniki, ko jetrna trdota preseže 20 kPa ali se trombociti znižajo pod 150. Dokler je jetrna trdota manjša od 20 kPa in hkrati trombociti presegajo 150, je verjetnost klinično pomembne portalne hipertenzije zanemarljivo majhna, zato bolniki ne potrebujejo gastroskopije.

ZDRAVLJENJE AKUTNE VARIKOZNE KRVAVITVE

Akutna krvavitev iz požiralnikovih ali želodčnih varic je pomemben znak dekompenzacije kronične jetrne bolezni in je povezana z 10–do 20-odstotno smrtnostjo v naslednjih šestih tednih (7). Cilji zdravljenja so zaustavitev krvavitve in preprečevanje ponovne krvavitve ter sekundarne bakterijske okužbe. Bolnika z ACLD ali bolnika, pri katerem klinično sumimo, da bi lahko krvavel iz varic ob ACLD, obravnavamo v urgentni ambulanti. Čimprej ga hemodinamsko stabiliziramo z infuzijo tekočin in nadomeščanjem krvi. Ciljni sistolni krvni tlak je 90–100 mmHg, svetujemo restriktivno nadomeščanje krvi s ciljno vrednostjo po transfuziji 70–80 g/l. Podaljšanega protrombinskega časa ne korigiramo, prav tako ne nadomeščamo

trombocitov. Zaradi preprečevanja bakterijskih okužb čim prej uvedemo kratkotrajno anti-biotično profilakso v trajanju do 7 dni. Glede na lokalno mikrobno rezistenco v Sloveniji uvedemo amoksisilin s klavulansko kislino, v primeru alergije na penicilin pa kinolon. Čim prej za 2–5 dni uvedemo vazoaktivna zdravila: somatostatin, oktreotid ali terlipresin. Po začetni oskrbi krvavečega bolnika in hemodinamski stabilizaciji napravimo urgentno endoskopijo. Intubacija zaradi zaščite dihalne poti je potrebna pri bolnikih z jetrno encefalopatijo in pri bolnikih, ki aktivno bruhaajo kri. Zaradi izboljšanja preglednosti v želodcu bolnikom intravensko apliciramo intravensko eritromicin (kot prokinetik za izboljšanje preglednosti med endoskopijo). Glede na anatomsko umeščenost varic v zgornjih prebavilih razlikujemo izolirane varice požiralnika, varice v požiralniku, ki prehajajo na malo krivino želodca (tip 1), varice požiralnika, ki prehajajo na veliko krivino želodca (tip 2) in izolirane želodčne varice. Krvaveče varice požiralnika in gastroezofagealne varice tipa 1 zdravimo z ligacijo, krvaveče gastroezofagealne varice tipa 2 in izolirane gastrične varice pa z endoskopsko injekcijo tkivnega adheziva ali sklerozacijskega sredstva. Če krvavitve tako ne uspemo zaustaviti, je indicirana vstavitev Sengstaken-Blakemoreove sonde ali balona Minnesota. Po uspešni endoskopski hemostazi med trajanjem zdravljenja z vazoaktivnimi zdravili bolnika hospitaliziramo v intenzivni enoti. Tedaj je smiselno opraviti računalniško tomografijo (*angl.* computer tomography, CT) s kontrastnim sredstvom za opredelitev morebitnega jetrnoceličnega raka ali tromboze splenoportalnega žilja. Izvid CT je koristen tudi pri odločitvi in načrtovanju vstavitve TIPS. Absolutna indikacija za »rešilni« TIPS (*angl.* salvage TIPS) je recidivna krvavitev iz varic, o preventivni vstavitvi TIPS (*angl.* pre-emptive TIPS) pa razmislimo pri bolnikih z višjo stopnjo jetrne ciroze (Child B več kot 7 točk z aktivno krvavitvijo ob endoskopiji in Child C manj kot 14 točk) in HVPg nad 20 mmHg.



Slika 2. Algoritem ukrepanja ob akutni varikozni krvavitvi. Povzeto po smernicah Baveno VII (6).

SEKUNDARNA PROFILAKSA PO VARIKOZNI KRVAVITVI

Po zaključenem zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili uvedemo neselektivni zaviralec beta (propranolol ali karvedilol). Terapevtsko endoskopijo z ligacijo varic ponavljamo na 2–4 tedne do njihove popolne eradikacije.

ZAKLJUČEK

Spremljanje bolnikov s portalno hipertenzijo temelji na neinvazivni oceni jetrne trdote z ultrazvokom, ki jo po potrebi dopolnimo z gastroskopijo. Primarna preventiva varikozne krvavitve temelji na uporabi neselektivnih zaviralcev beta, pri čemer ima karvedilol zaradi večjega znižanja portalnega tlaka prednost pred propranololom. V sekundarni preventivi neselektivnim zaviralcem beta dodamo še terapevtsko gastroskopijo z ligacijo varic. Vse-skozi razmišljamo tudi o možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter.

LITERATURA

1. Idalsoaga F, Kulkarni AV, Mousa OY, Arrese M, Arab JP. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: two intertwined entities. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:448.
2. Kulkarni AV, Duvvuru NR. Management of hepatitis B and C in special population. *World J Gastroenterol* 2021;27:6861–73.
3. Hari A, Tepeš K, Štabuc B. The role of ultrasound in portal hypertension. *Zdrav Vestn* 2019;88:161–7.
4. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: the "Anticipate" study. *Hepatology* 2016;64:2173–84.
5. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6: 573–82.
6. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–74.
7. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–35.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S PREDRAKAVIMI SPREMEMBAMI V ŽELODCU IN POŽIRALNIKU

MANAGEMENT OF PRECANCEROUS LESIONS OF STOMACH AND ESOPHAGUS

JAN DRNOVŠEK

IZVLEČEK

Rak želodca in rak požiralnika sta tudi danes najpogostejša raka prebavil. Ustrezno odkrivanje zgodnjih predrakavih sprememb in prepoznavanje nevarnostnih dejavnikov za njun nastanek je ključno za pravočasno in pravilno obravnavo. Rak želodca je še vedno tretji najpogostejši vzrok smrtnosti zaradi raka v svetu. Glavni etiološki dejavnik je kronična okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki povzroča kronično vnetje želodčne sluznice, ta pa v večstopnjenskem procesu preko atrofičnega gastritisa, intestinalne metaplazije ter displazije nizke in visoke stopnje lahko vodi do raka želodca. Tako kronični atrofični gastritis kot intestinalna metaplazija sta predrakavi stanji, saj neodvisno predstavljata tveganje za razvoj displazije in raka želodca intestinalnega tipa. Druge predrakave spremembe, ki botrujejo nastanku raka želodca, so želodčni polipi, predhodna resekcija želodca, peptična ulkusna bolezen in Ménétrierjeva bolezen. Barrettov požiralnik je metaplastični visokoprizmatški epitel, ki zaradi kronične poškodbe nadomesti normalen ploščatocelični epitel požiralnika, njegov nastanek pa je neposredno povezan z gastroezofagealno refluksno boleznijo. Glavni histološki obliki raka požiralnika sta ploščatocelični rak in adenokarcinom. Barrettov požiralnik je predrakava sprememba adenokarcinoma. Predrakave spremembe ploščatoceličnega karcinoma so za razliko od Barrettovega požiralnika bolj diskretne. V prispevku predstavljamo najpogostejše predrakave spremembe zgornjih prebavil in opisujemo ključne korake v njihovi obravnavi.

Ključne besede: Barrettov požiralnik, intestinalna metaplazija, *Helicobacter pylori*, polipi želodca, peptična razjeda, endoskopija, biopsije, rak želodca, rak požiralnika.

ABSTRACT

Gastric cancer and esophageal cancer remain a major cause of gastrointestinal cancer-related mortality in the world. Adequate detection of early precancerous changes and risk identification of factors for their occurrence is crucial for correct treatment of patients. Chronic infection with *Helicobacter pylori* is the leading etiologic agent, causing chronic inflammation of gastric mucosa which induces atrophic gastritis, furthermore leads to intestinal metaplasia and dysplasia, which are precancerous lesions, in which cancer is more likely to occur. Both chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia are conside-

red precancerous conditions, as they independently represent a risk for the development of dysplasia and intestinal type gastric cancer. Other premalignant lesions are gastric polyps, previous gastrectomy, peptic ulcer disease and Menetriere disease. Barrett's esophagus is characterized by a metaplastic epithelium that replaces the normal squamous epithelium of the esophagus due to chronic injury, and its formation is directly related to gastro-esophageal reflux disease. The main histological forms of esophageal cancer are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, and Barrett's esophagus being a precancerous change of the latter. The precancerous changes of squamous cell carcinoma, unlike Barrett's esophagus, are more discrete. In this article, we present the most common precancerous changes of the upper gastrointestinal tract and describe the key steps in their treatment.

Keywords: Barrett's esophagus, intestinal metaplasia, Helicobacter pylori, gastric polyps, peptic ulcer disease, , endoscopy, biopsy, gastric cancer, esophageal cancer.

OD OKUŽBE Z BAKTERIJO *HELICOBACTER PYLORI* DO RAKA ŽELODCA

Opredelitev

Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) je ena najpogostejših okužb v svetu, saj njeno razširjenost (prevalenco) v svetovnem merilu ocenjujejo na 50 % prebivalstva (1). Približno petina okuženih v času življenju zbolijo za peptično razjedo želodca ali dvanajstnika, rakom želodca ali limfomom MALT (*angl.* mucosa-associated lymphoid tissue) (2). V Sloveniji razširjenost okužbe z bakterijo HP po zadnjih epidemioloških raziskavah ocenjujejo na 25,1 % (3). Okužba z bakterijo HP je glavni povzročitelj raka želodca in je odgovorna za približno 80 % primerov raka želodca z izjemo raka kardije (4). Po več desetletjih kronične okužbe se pri 8 % bolnikov razvije kronični večžariščni atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo (5). Pri približno 1 % okuženih bolnikov se preko displazije nizke in visoke stopnje razvije rak želodca (5–7). Razlogi, zakaj do nastanka raka želodca pride le pri nekaterih okuženih bolnikih, so genetski zapis, ki določa imunski odgovor gostitelja, citopatogene značilnosti bakterije in dejavniki okolja (5,7–9).

Razdelitev

Kronični atrofični gastritis

Kronični atrofični gastritis, ki je opredeljen kot propad značilnega žleznega epitela želodca, je uveljavljena morfološka sprememba, ki se pojavi v zaporedju razvoja do raka želodca. Prisotnost atrofičnega gastritisa ima ocenjeno letno incidenco (pojavnost) napredovanja do raka želodca približno 0,1–1 %, slednja pa je odvisna tudi od obsega atrofične sluznice. Razlikujemo dve obliki atrofičnega gastritisa. Pogostejši je večžariščni atrofični gastritis, ki je posledica okužbe z bakterijo HP in ima višje tveganje napredovanja v intestinalno metaplazijo. Avtoimunski atrofični gastritis je posledica nastanka protiteles proti parietalnim celicam in intrinzičnemu faktorju. Slednji je povezan predvsem z nastankom perniciozne anemije, tveganje za raka želodca pa je nekoliko nižje kot pri večžariščnem atrofičnem gastritisu (10,11).

Intestinalna metaplazija in displazij.

Glede na patohistološke lastnosti lahko intestinalno metaplazijo razdelimo v tri stopnje. Intestinalna metaplazija tipa I (kompletna intestinalna metaplazija) vsebuje zrele absorptivne celice in časaste celice, ki izločajo sialomucine. Ta podtip ni dejavnik tveganja raka želodca. Intestinalna metaplazija tipa II (imkompletna intestinalna metaplazija) vsebuje le

nekaj absorptivnih celic, pretežno pa intermediarne celice različnih stopenj diferenciacije, ki izločajo nevtralne ali kisle sialomucine, ter čašaste celice, ki izločajo sialomucine in sulfomucine. Za intestinalno metaplazijo tipa III (inkompletna intestinalna metaplazija) je značilna podobna zgradba celic kot za intestinalno metaplazijo tipa II, a je diferenciacija celic slabša. Intestinalna metaplazija tipa II in intestinalna metaplazija tipa III sta povezani z 20-krat večjim tveganjem adenokarcinoma želodca. Pri bolnikih z intestinalno metaplazijo tipa III so med petletnim sledenjem v 42 % odkrili zgodnji adenokarcinom (10). Odprto ostaja vprašanje, ali rak vznikne v področju metaplastične sluznice ali je ta zgolj napovedni dejavnik za nastanek raka želodca. Čeprav je intestinalna metaplazija znan dejavnik tveganja intestinalnega tipa raka želodca, je tudi pri številnih bolnikih z difuznim tipom raka želodca prisotna difuzna intestinalna metaplazija. Vzročna povezava še ni pojasnjena.

S kopičenjem celičnih sprememb v metaplastični sluznici je povezan nastanek displazije. Displazija nizke stopnje lahko po uspešnem izkoreninjenju HP regradira v 60 %, medtem ko v 10–20 % napreduje v displazijo visoke stopnje, ki je povezana z 2- do 6-odstotno letno pojavnostjo napredovanja v raka želodca. Izsledki nizozemske prospektivne kohortne raziskave kažejo, da imajo bolniki z displazijo visoke stopnje 40-krat večje tveganje raka želodca (10,11).

Sledenje bolnikov z predrakavimi spremembami želodca

Priporočila za sledenje bolnikov z epitelnimi predrakavimi lezijami želodca so povzeta v smernicah »Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach« (MAPS II), ki so bile nazadnje revidirane leta 2019. Pri prepoznavanju predrakavih sprememb sluznice svetujemo uporabo visokoločljivostne endoskopije. Pri odvzemu biopsij se držimo t. i. sydneyškega protokola, po katerem odvajamo dve biopsiji s področja antruma (stran velike in male krivine, 3 cm od piloričnega kanala), eno biopsijo s področja angularne gube ter dve biopsiji s področja korpusa (prav tako stran velike in male krivine, 4 cm nad angularno gubo). Biopsijske vzorce antruma in angularne gube shranimo ločeno od vzorcev s področja korpusa. Morebitne vidne lezije biopsiramo ločeno. Glede na obseg in izraženost predrakavih sprememb želodčne sluznice bolnike razdelimo glede na tveganje za nastanek raka želodca, čemur sledijo priporočila za spremljanje bolnikov.

Bolniki z blagim ali zmernim atrofičnim gastritisom, ki je omejen zgolj na antrum želodca, spremljanja ne potrebujejo. Pri bolnikih z izoliranim arealom intestinalne metaplazije v antrumu ali korpusu in pozitivno družinsko obremenitvijo z rakom želodca v prvem sorodstvenem razmerju ter pri bolnikih z inkompletno intestinalno metaplazijo in kronično okužbo s HP svetujemo endoskopsko sledenje v obdobju treh let. Pri bolnikih z napredovalimi oblikami atrofičnega gastritisa in/ali intestinalno metaplazijo, ki sta prisotna tako v antrumu kot v korpusu, je prav tako indicirano endoskopsko sledenje v obdobju treh let. Bolnike z napredovalimi oblikami atrofičnega gastritisa in družinsko obremenjenostjo z rakom želodca spremljamo bolj pogosto, tj. na 1–2 leti. Pri bolnikih, pri katerih smo v naključnih biopsijskih vzorcih našli displazijo nizke stopnje, je na mestu kontrolni endoskopski pregled z biopsijami v roku 12 mesecev, pri displaziji visoke stopnje pa čez 6 mesecev. Če najdemo vidno lezijo, sta potrebni zamejitev bolezni in odstranitev lezije, bodisi endoskopska bodisi kirurška. Ker je stopnja dokazov za sledenje bolnikov z avtoimunskim atrofičnim gastritisom nizka, je morda smiselno spremljanje v obdobju 3–5 let (10).

Določanje serumske koncentracije pepsinogena je obetajoča neinvazivna oblika presejanja bolnikov s povišanim tveganjem preneoplastičnih sprememb, a zaenkrat še nima mesta v mednarodnih priporočilih. Želodčna sluznica izloča dve vrsti pepsinogena – pepsinogen I

in pepsinogen II. Pri kroničnem atrofičnem gastritisu je zaradi zmanjšane celokupnega števila glavnih celic izločanje pepsinogena I zmanjšano, koncentracija pepsinogena II pa je nespremenjena ali zaradi kroničnega vnetja celo povišana. Zmanjšanje serumske koncentracije pepsinogena I na < 70 mg/l in razmerje med pepsinogenom I in pepsinogenom II, ki je manjše od 3 ter z neinvazivnim serološkim testiranjem dokazana prisotnost okužbe HP omogočajo presejanje bolnikov s povišanim tveganjem za prisotnost atrofičnega gastritisa. Te bolnike napotimo na ezofagogastroduodenoskopijo (10,11).

Zdravljenje

Po izkoreninjenju bakterije HP se lahko atrofija želodčne sluznice ponovi, kar dokazujejo v številnih tujih metaanalizah (2,3,6,7). Intestinalna metaplazija je zaenkrat »stanje brez povratka« v razvoju karcinogeneze. V večini raziskav namreč ugotavljajo reverzibilnost atrofije, ne pa tudi intestinalne metaplazije, ki napreduje v preneoplastične spremembe kljub uspešnem izkoreninjenju HP. Kljub temu tudi pri teh bolnikih ozdravitev okužbe z bakterijo HP zmanjša verjetnost raka želodca, a ga v celoti ne izključuje (12,13). V novih prospektivnih raziskavah preučujejo potencialno reverzibilnost intestinalne metaplazije ob upoštevanju biokemijskih, genetskih in molekularnih dejavnikov (2,3,6,7,10–13).

V številnih tujih raziskavah preučujejo tudi vpliv nesteroidnih protivnetnih zdravil, acetilsalicilne kisline, statinov in antioksidantov na karcinogenezo. Čezmerno izražanje ciklooksigenaze 2 (COX-2) ugotavljamo tako pri preneoplastičnih lezijah, kot sta intestinalna metaplazija in displazija, kot tudi pri razvitem raku želodca. Predvidevajo se, da COX-2 spodbuja rast rakavih celic, zavira apoptozo in pospešuje angiogenezo. Po uspešnem izkoreninjenju HP se izražanje COX-2 zmanjša.

V več epidemioloških raziskavah so preučevali vpliv uporabe selektivnih zaviralcev COX-2 (celekoksib) na potek intestinalne metaplazije pri bolnikih z okužbo s HP ali brez nje. Potrebni bo več prospektivnih raziskav, v katerih bodo blagodejne učinke uporabe selektivnih zaviralcev COX-2 potrdili ali jih ovrgli.

Vloga statinov pri zavori karcinogeneze bi lahko bila antiproliferativni učinek in proapoptotski učinek, a zaenkrat ni dovolj tovrstnih dokazov.

Vsako kronično vnetje je povezano s povečanim nastankom prostih kisikovih radikalov, ki spodbujajo karcinogenezo preko neposredne poškodbe DNK in z zaviranjem apoptoze. Snovi z antioksidativnim učinkom, kot so vitamin C in E, karotenoidi ter selen, bi glede na patogenetski mehanizem lahko imele zaščitno vlogo v procesu karcinogeneze, a zaenkrat ni dovolj dokazov, ki bi podpirali njihovo rutinsko klinično uporabo (11).

Polipi želodca

Opredelitev. Polipi želodca se pojavljajo pri 0,8–2,4 % prebivalstva. Glede na patohistološke značilnosti jih razdelimo na polipe fundičnih žlez (približno 50 % vseh polipov želodca), hiperplastične polipe (približno 40 % vseh polipov želodca) in adenomatozne polipe (približno 10 % vseh polipov želodca).

Polipi fundičnih žlez so najpogostejši polipi želodca v razvitem svetu. Makroskopsko so sesilni, z izgledom gladke, kupolaste lezije v fundični ali korpusni sluznici želodca. Po velikosti običajno ne presegajo 10 mm in so praviloma multipli. Histološko so sestavljeni iz ene ali več cistično razširjenih fundičnih žlez in so posledica zadrževanja žleznihih izločkov v obstruiranih žlezah. S trajnim jemanjem zaviralcev protonske črpalke je povezano štirikratno

povišano tveganje za nastanek tovrstnih polipov. Če niso sestavni del družinskih adenomatoznih polipoz, le redko maligno alterirajo, tj. v manj kot 1 %. Displazija pri polipih fundičnih žlez v sklopu družinske adenomatozne polipoze je prisotna v 40 %.

Hiperplastični polipi vzniknejo v kronično vnetno spremenjeni želodčni sluznici. Histološko so zgrajeni iz foveolarnih celic, ki obkrožajo podaljšane, razvejane in cistično razširjene žlezne celice. Večinoma so majhni, velikosti do 0,5–1,5 cm, in se pojavljajo predvsem pri starejših ter pri obeh spolih enako pogosto. Zrastejo lahko v katerem koli delu želodca, najpogosteje v antrumu, in so pogosto multipli. Zaradi erozij na površini polipa lahko pride do prikrite gastrointestinalne krvavitve in posledične sideropenične anemije. Polipi, manjši od 2 cm, le izjemoma maligno alterirajo; na površini so lahko prisotni areali intestinalne metaplazije ali displazije. Po uspešnem izkoreninjenju HP polipi regradirajo pri 70 % bolnikov.

Adenomatozni polipi želodca so redki in nastanejo pri kroničnem metaplastičnem atrofičnem gastritisu. Želodčni adenomi so pogosto solitarni in zrastejo predvsem v antrumu želodca, a se lahko pojavljajo sporadično ali v sklopu družinskih adenomatoznih polipoz. Pri rutinskem sledenju adenomatoznih polipov je v obdobju štirih let maligno alteriralo 11 % polipov (11).

Zdravljenje. Angleško združenje za gastroenterologijo (*angl.* The British Society of Gastroenterology) je leta 2010 objavilo priporočila za obravnavo polipov želodca: 1) vse polipe želodca moramo biopsirati in jih histološko verficirati; 2) vse adenomatozne polipe, simptomatske polipe, polipe z displazijo in polipe, večje od 10 mm, moramo odstraniti; 3) če dokažemo hkratno okužbo s HP, jo moramo izkoreniniti (11).

Polipe želodca, ki jih najdemo naključno, biopsiramo in pošljemo na patohistološko preiskavo. Vse polipe, ki presegajo velikost enega centimetra, odstranimo, prav tako tudi vse simptomatske polipe in vse adenomatozne polipe, ne glede na velikost.

Predhodna gastrektomija

Tveganje raka želodca se poveča pri bolnikih 20 let po subtotalni odstranitvi želodca in je večje pri bolnikih, ki so imeli tovrstni poseg pred 50. letom starosti. Rak želodca najpogosteje vznikne neposredno ob anastomozi na gastrični strani, le redko na intestinalni strani anastomoze. Več teorij pojasnjuje nastanek rakavih sprememb. Hipoklorhidrija lahko privede do sindroma bakterijskega preraščanja, ki je povezan s čezmernim bakterijskim nastankom nitritov, h karcinogenezi pa verjetno pripomore tudi dražec učinek pankreatičnih encimov in biliarnega refluksa. Rak želodca se po odstranitvi tipa Billroth II pojavlja štirikrat bolj pogosto kot po odstranitvi tipa Billroth I (11).

Peptična razjeda želodca

V številnih epidemioloških raziskavah so dokazali večje tveganje raka želodca pri bolnikih s peptično razjedo želodca. V švedski kohortni raziskavi so spremljali bolnike devet let po peptični razjedi želodca in ugotovili 1,8-krat večje tveganje raka želodca, z izjemo raka kardije. Vzročna povezava ni popolnoma jasna. Peptična razjeda želodca lahko sama po sebi pripomore h karcinogenezi, bolj verjetno pa je, da je vzrok okužba s HP, ki je bila tudi etiološki dejavnik nastanka peptične razjede (11).

Ménétrierjeva bolezen

Ménétrierjeva bolezen je redka pridobljena bolezen želodca, za katero so značilne močno zadebeljene in tortuozne sluznične gube. Bolezen je povezana s čezmernim izločanjem transformirajočega rastnega dejavnika alfa (TGF-alfa). Klinično se kaže z bolečino, slabostjo, bruhanjem ter izgubo teka in telesne mase. Pri številnih bolnikih se razvije eksudativna

gastropatija s hipoalbuminemijo in perifernimi edemi. Vzrok nastanka bolezni ni jasen, a domnevajo, da gre za posledico okužbe s citomegalovirusom (CMV), *H. pylori*, virusom *Herpes simplex* (HSV) ali virusom HIV. Histološko je prisotna obsežna foveolarna hiperplazija mukosnih celic s cistično razširitvijo. Diagnozo postavimo z endoskopskim pregledom, v diagnostičnem procesu pa moramo izključiti okužbo s CMV in HP. Značilni znaki so hipoklorhidrija in normalna ali povišana raven gastrina v serumu. Ménétrierjeva bolezen je povezana z večjim tveganjem adenokarcinoma želodca, a točnega mehanizma karcinogeneze ne poznamo (11).

Ménétrierjevo bolezen zdravimo s cetuksimabom, ki je monoklonsko protitelo z delovanjem na receptorje epidermalnega rastnega dejavnika (*angl.* epidermal growth factor receptor, EGFR). Antiholinergiki lahko uspešno zmanjšajo izgubo beljakovin preko prizadete želodčne sluznice. Po neuspešnem zdravljenju z zdravili je redko potrebna totalna gastrektomija (11).

Predrakave spremembe požiralnika

Opredelitev. Barrettov požiralnik označuje metaplastični visokoprizmatški epitel, ki zaradi kronične poškodbe nadomesti normalen ploščatocelični epitel požiralnika, njegov nastanek pa je neposredno povezan z gastroezofagealno refluksno boleznijo. Barrettov požiralnik je predrakava sprememba v nastanku adenokarcinoma požiralnika. Pri endoskopskem pregledu uporabljamo praško klasifikacijo. Najprej opredelimo globino ezofagogastričnega stika, nato pa ocenimo segment in obseg metaplastično spremenjene sluznice požiralnika.

Epidemiologija. Rak požiralnika po pojavnosti in po umrljivosti uvrščamo med deset najpogostejših rakov. Dvakrat pogosteje se pojavlja pri moških. Le pri dobrih 10 % bolnikov je ob ugotovitvi bolezni omejena na požiralnik in pri skoraj polovici bolnikov je ob diagnozi bolezen že razširjena v okolna tkiva. Barrettov požiralnik ugotavljamo pri približno 2 % prebivalstva (14–16). Bolniki z Barrettovim požiralnikom imajo 0,11- do 0,38-odstotno tveganje adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0,6-odstotno tveganje in bolniki z visoko stopnjo displazije 6- do 10-odstotno tveganje. Glede na histološki podtip razlikujemo ploščatocelični karcinom in žlezni karcinom (adenokarcinom), druge histološke vrste so redke (15–17).

Dejavniki tveganja. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika ploščatoceličnega karcinoma požiralnika sta kajenje in uživanje alkohola, najpomembnejši nevarnostni dejavniki adenokarcinoma požiralnika pa so gastroezofagealni refluks, debelost, kajenje in genetska nagnjenost (15).

Presejanja v splošni populaciji ne priporočamo. Presejanje za Barrettov požiralnik z endoskopsko preiskavo je indicirano pri moških z dejavniki tveganja za Barrettov požiralnik oziroma adenokarcinom požiralnika. Dejavniki tveganja so kronični in/ali pogosti simptomi gastroezofagealne refluksne bolezni, starost > 50 let, bela rasa, centralna debelost (obseg pasu > 102 cm ali razmerje med obsegom pasu in bokov > 0,9), kajenje ali anamneza kajenja v preteklosti in družinska obremenjenost z Barrettovim požiralnikom ali adenokarcinomom požiralnika v prvem sorodstvenem kolenu. Glede na pomembno nižje tveganje adenokarcinoma požiralnika pri ženskah s kroničnimi simptomi gastroezofagealnega refluksa presejanja ne priporočamo, a je indicirano ob hkratni prisotnosti več dejavnikov tveganja za Barrettov požiralnik ali adenokarcinom požiralnika (starost > 50 let, centralna debelost: obseg pasu > 88 cm, razmerje med obsegom pasu in bokov > 0,8, aktivno kajenje ali kajenje v preteklosti, družinska obremenjenost z Barrettovim požiralnikom ali adenokarcinomom požiralnika v prvem sorodstvenem kolenu). Pred presejanjem ocenimo bolnikovo pričakovano življenjsko

dobo in njegovo sposobnost za ponavljajoče se endoskopske posege ob upoštevanju splošne telesne zmogljivosti in pridruženih bolezni ter morebitne terapevtske posledice v primeru odkrite displazije (16). Podobno kot za Barrettov požiralnik tudi pri ploščatoceličnem karcinomu ne priporočamo presejanja splošne populacije, ampak le oseb z dejavniki tveganja. Mednje prištevamo bolnike s ploščatoceličnim karcinomom pljuč, glave in vratu ter bolnike z ahalazijo in kavstično poškodbo požiralnika. Predrakave spremembe ploščatoceličnega karcinoma so za razliko od Barrettovega požiralnika bolj diskretne, zato jih na endoskopskem pregledu lahko spregledamo.

Sledenje. Obnavna bolnikov z Barrettovim požiralnikom je povzeta v angleških in britanskih priporočilih. Slovenski predlog priporočil je izšel v letu 2016 (17), v juniju 2022 pa so izšle tudi Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (16). Pri gastroskopiji upoštevamo seattleski protokol, tj. odvzamemo biopsije vsaka dva centimetra v poteku metaplastične sluznice požiralnika na štirih mestih, v obliki kvadrata. Vsakršno žariščno lezijo moramo ločeno endoskopsko odstraniti, saj le tako omogočimo natančen patohistološki pregled. Bolniki s kratkim segmentom Barrettovega požiralnika brez displazije potrebujejo endoskopsko spremljanje na 3–5 let. Če je segment Barrettovega požiralnika daljši od 3 cm, čez 2–3 leta svetujemo kontrolni endoskopski pregled. Bolniki s sumom na displazijo potrebujejo ponovno endoskopijo 6 mesecev po optimiziranem protirefluksnem zdravljenju. Pri displaziji nizke stopnje ali t. i. nedoločljivi displaziji, ko se dva patologa ne moreta odločiti, ali gre za displazijo ali ne (*angl.* indefinite for dysplasia), optimiziramo protirefluksno zdravljenje in endoskopski pregled ponovimo čez 6 mesecev. Če displazija nizke stopnje kljub zdravljenju vztraja, bolnika napotimo na pregled v referenčni center, kjer mu predstavimo možnost radiofrekvenčne ablacije displastične sluznice (16,17).

Zdravljenje. Displazija visoke stopnje kaže na karcinom in situ. Bolnike s potrjeno displazijo visoke stopnje napotimo v ustrezni referenčni center. Pri nodularnih lezijah pride v poštev endoskopska mukozna odstranitev ali endoskopska submukozna disekcija. Po odstranitvi žariščne displastične lezije je potrebna radiofrekvenčna ablacija celotne neoplastične sluznice. Po uspešnem endoskopskem zdravljenju je nujno sledenje bolnikov, saj se bolezen lahko ponovi (16,17).

ZAKLJUČEK

Prepoznavanje dejavnikov tveganja in odkrivanje zgodnjih predrakavih sprememb sta ključni za pravočasno in pravilno obravnavo bolnikov. Na ta način lahko preprečimo oziroma vsaj pomembno zmanjšamo tveganje raka želodca in požiralnika.

LITERATURA

1. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22:283–97.
2. Tepeš B, Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018; 87:176–90.
3. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Ihan A, Logar J, Wraber-Herzog B. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75:169–73.
4. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159:252–8.
5. Tepeš B, Zidar Nina. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkancerozami želodca. *Zdrav Vestn* 2014; 83:93–101.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735–40.
7. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:29–36.
8. Spechler SJ, Fischbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA* 2000; 283:1264–6.
9. Gonzales CA, Lopez-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: Their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:6–14.
10. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Dosegljivo 24.10.2022 na URL: <https://www.esge.com/management-of-epithelial-precancerous-conditions-and-lesions-in-the-stomach-maps-ii-esge-esp-sped-guideline-update-2019/>.
11. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease - Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Elsevier; 2020. p. 829–34.
12. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151:121–8.
13. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Yoshida T, Ohara N, Yokota K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011; 46:318–24.
14. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129:1825–31.
15. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *Cancer J Clin* 2013; 63:232–48.
16. Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2022. Dosegljivo 23.9.2022 na URL: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Smernice_z_zdravljenje_bolnikov_z_rakom_poziralnika_in_ezofagogastricnega_stika_2022.pdf.
17. Sever N, Plut S, Šmid A, Štabuc B. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom. *Gastroenterolog* 2016; 1: 5–11.

ALI LAHKO REGISTRI IZBOLJŠAJO OBRAVNAVO BOLNIKOV S KRONIČNO VNETHO ČREVESNO BOLEZNIJO

CAN REGISTRIES IMPROVE TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

DAVID DROBNE

IZVLEČEK

Breme kronične vnetne črevesne bolezni v svetu in v Sloveniji se povečuje. Slovenija ima skope epidemiološke podatke, saj temeljijo le na občasnih presečnih poročilih. Zato je Slovenija leta 2019 začela postopke za vključevanje v Evropski register kronične vnetne črevesne bolezni UR-CARE. Leta 2020 so bili zaključeni vsi potrebni postopki za vključitev Slovenije v register. V Sloveniji je v register trenutno vključenih 6 centrov od 15 centrov. Vključevanje v register poteka hitro, a je trenutno vanj glede na oceno celotnega števila bolnikov vključena šele tretjina bolnikov. Do septembra 2022 je bilo v register UR-CARE vključenih skupaj 2726 bolnikov (UKC Ljubljana 1937 bolnikov, UKC Maribor 366 bolnikov, SB Izola 194 bolnikov, SB Celje 179 bolnikov, SB Jesenice 27 bolnikov, Diagnostični center Bled 23 bolnikov). Prva analiza registra v UKC Ljubljana je pokazala, da lahko boljša dostopnost zdravil izboljša izid zdravljenja bolnikov. Vztrajanje z zdravljenjem z vsemi biološkimi zdravili se je namreč izboljšalo po letu 2019, ko so bile sproščene omejitve glede izbire biološkega zdravila prvega reda. Sprotno analizo tovrstnih podatkov (in še mnogih drugih) omogoča register UR-CARE, ki je pomembno orodje za spremljanje obravnave bolnikov na nacionalni ravni. Prvo poročilo podatkov za celo Slovenijo bo predvidoma objavljeno konec letošnjega leta.

Ključne besede: register, kronična vnetna črevesna bolezen, perzistenca, biološka zdravila, vztrajanje z zdravljenjem.

ABSTRACT

The burden of inflammatory bowel disease is increasing worldwide including in Slovenia. Slovenia has limited epidemiological data, as these are based on occasional cohort reports. Because of this, in 2019, an initiative for joining the European Registry of Inflammatory Bowel Disease (UR-CARE) was started in Slovenia. In 2020, all the necessary procedures for joining UR-CARE were finished. Currently, 6/15 inflammatory bowel disease centers are using the registry. Inclusion of patients is fast, but currently still only one third of patients are included. Until September 2022, Slovenia included 2726 patients in the registry (UMC Ljubljana 1937 patients, UMC Maribor 366 patients, General Hospital Izola 194 patients, General Hospital Celje 179 patients,

General Hospital Jesenice 27 patients, Diagnostic Centre Bled 23 patients). First analysis of UMC Ljubljana data revealed that improved accessibility of biological drugs resulted in improved outcome of patients. Drug survival of biologicals improved after 2019 when the constraints on the choice of first line biological were removed. Real-time analyses of these data (any many others) are possible by means of UR CARE registry. Thus, UR CARE registry is an important tool for monitoring medical care of patients with inflammatory bowel disease at the national level. We expect to publish the first epidemiological report for Slovenia by the end of this year.

Keywords: registry, inflammatory bowel disease, biological drugs, persistence of biological therapy.

UVOD

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) ima dva poglavitna fenotipa – Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis. Pojavnost (incidenca) v svetu strmo narašča (1–3) in ocenjujejo, da zboli že vsak tistoti prebivalec v Evropi. KVČB je povezana z načinom življenja, predvsem z industrializacijo družbe. V prid temu govori danska populacijska raziskava, v kateri so pokazali, da je pojavnost KVČB nižja med prvo generacijo priseljencev (odraža pojavnost v državi izvora priseljencev), a se pri potomcih prve generacije nato izenači s pojavnostjo na Danskem (4).

Epidemiološki podatki za Slovenijo še niso znani, ocenjujemo pa, da je v Sloveniji približno 7000 bolnikov s KVČB. Razpolagamo s podatki za odraslo populacijo iz leta 2014, v kateri so na osnovi presečne raziskave ocenili, da se je pojavnost bolezni v kratkem času z 8,7 (obdobje 1990–2000) povečala na 18,2 (2001–2012) (5). O pojavnosti pri otrocih so nazadnje poročali leta 2009 ob dramatičnem porastu bolezni med otroki, saj se je pojavnost s 3,04 (obdobje 1994–1999) povečala na 5,14 (obdobje 2000–2005) (6).

Zaradi hitrega povečanja števila bolnikov s Sloveniji se je pojavila velika potreba po ustanovitvi registra bolnikov s KVČB tudi pri nas. Tako smo v okviru Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo leta 2019 začeli z aktivnostmi za vključitev Slovenije v evropski register kronične vnetne črevesne bolezni UR-CARE.

EVROPSKI REGISTER KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI (UR-CARE)

Evropski register kronične vnetne črevesne bolezni (*angl.* United Registries for Clinical Assessment and Research, UR-CARE) deluje pod okriljem Evropskega združenja za kronično vnetno črevesno bolezen (*angl.* European Crohn's and colitis organisation, ECCO), čigar aktivna članica je vrsto let tudi Slovenija. Eden večjih projektov ECCO je tudi vzpostavitev evropskega registra za kronično vnetno črevesno bolezen. Združenje ECCO je tako v nekaj letih razvilo varno, pravno urejeno platformo (ISO 27000, ISO 15504), ki omogoča varen vnos podatkov o bolnikih. Platforma UR-CARE omogoča kakovosten zajem podatkov in vsebuje številne točkovnike, ki jih uporabljamo pri obravnavi KVČB. Dober primer so endoskopski točkovniki, ki lahko pomagajo zdravniku, da neposredno v endoskopirnici pripravi kakovosten endoskopski izvid. Register UR-CARE je bil validiran s strani mednarodne skupine raziskovalcev, ki je vključevala tudi slovenskega predstavnika (7). Podatki, vnešeni v platformo, so izključno last centra, ki vnese podatke. Z ECCO je možna delitev podatkov v anonimizirani obliki z namenom raziskovanja – v tem primeru mora protokol raziskave najprej odobriti ECCO in nato še center, ki podatke deli. Pred delitvijo podatkov bolniki podpišejo dodatno soglasje za sodelovanje v raziskavi.

VKLJUČEVANJE SLOVENIJE V EVROPSKI REGISTER KRONIČNE VNETHNE ČREVESNE BOLEZNI UR-CARE

Leta 2019 smo na rednem srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) soglasno ugotovili, da Slovenija potrebuje register KVČB. Naš glavni cilj je bil vzpostaviti trajni register bolezni, v katerega bi bili vključeni vsi slovenski centri, ki obravnavajo bolnike s KVČB. Čeprav ima Slovenija v mednarodnem prostoru objavljenih kar nekaj pomembnih del o kronični vnetni črevesni bolezni (6,8), pa so ti zgolj presek in ne časovna kontinuiteta. Namen vključitve v UR-CARE je bil preseči to omejitev in vzpostaviti trajni mehanizem za redno zajemanje epidemioloških podatkov.

Ustanovitev raziskovalne skupine SING

Pred vključitvijo v register UR-CARE je moral vsak center KVČB pridobiti soglasje ustrezne etične komisije (nacionalne ali bolnišnične ali obeh) in več različnih odobritev s strani svoje organizacije. Da bi se izognili podvajanju dela v sklopu SZGH, smo zaradi velikega števila centrov ustanovili raziskovalno skupino za proučevanje KVČB. Tako je bila 10. 5. 2019 na 69. rednem srečanju SZGH ustanovljena raziskovalna skupina SING (*angl.* Slovenian IBD National Study Group). Vzpostavitev enotne raziskovalne skupine je omogočila enotno urejanje dokumentacije za vse slovenske centre in ponudila možnost, da lahko Slovenija kot celota predlaga raziskovalne projekte ECCO in kot celota zajema podatke slovenskih centrov za vse-slovenske raziskave (npr. epidemiologija bolezni v Sloveniji), potem ko protokol predlagane raziskave odobrijo aktualni predsednik SZGH (trenutno Milan Stefanović, dr. med.) in aktualni predsednik SING (trenutno David Drobne, dr. med.) ter osebe, odgovorne za UR-CARE v posameznem centru v Sloveniji (običajno 1–2 zdravnika).

Priprava dokumentacije in aktivacija slovenskih centrov

Po ustanovitvi SING smo iniciativo za priključitev Slovenije v UR-CARE pod okriljem SING/SZGH predstavili vsem slovenskim centrom, ki kakor koli obravnavajo kronično vnetno črevesno bolezen. Iniciativo smo predstavili gastroenterološkimi oziroma internističnim oddelkom slovenskih bolnišnic, kirurškim oddelkom, pediatričnim oddelkom, endoskopskim centrom in zasebnim centrom. Leta 2019 se je za priključitev iniciativi odločilo skupaj 14 različnih slovenskih centrov. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo UKC Ljubljana smo tako začeli s pripravo enotne vloge za Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko. Pred oddajo vloge smo pridobili ustrezna soglasja odgovornih oseb. Organizirali smo telekonferenco med pooblaščenimi osebo za upravljanje osebnih podatkov UKC Ljubljana in predstavniki registra UR-CARE ter ustrezno dopolnili vlogo za Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko in dokumentacijo za bolnike glede na Splošno uredbo Evropske Unije o varstvu podatkov (*angl.* General Data Protection Regulation, GDPR). Tako pripravljeno vlogo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko odobrila na seji 21. 1. 2020 (številka odobritve 0120-576/2019/7). Naslednji korak za vključitev posameznega centra je bil podpis pristopne pogodbe s strani treh pogodbenih strank, tj. odgovorne osebe centra (običajno direktorja ustanove in strokovnega vodje oddelka), aktualnega predsednika krovne raziskovalne skupine SING (trenutno David Drobne, dr. med.) in aktualnega globalnega vodje registra UR-CARE (trenutno Filip Baert, dr. med.). Takšno pogodbo smo pripravili za vse slovenske centre v elektronski obliki, podpise pa mora urediti oseba, odgovorna za register v posameznem centru. Univerzitetni klinični center Ljubljana (Klinični oddelek za gastroenterologijo in Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo) je kot prvi slovenski center pristopil 21. 9. 2020. Pogodbe so do sedaj poleg Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana uspešno sklenili še naslednji slovenski

centri: Klinični oddelek za gastroenterologijo UKC Maribor, Splošna bolnišnica Celje, Splošna bolnišnica Izola, Diagnostični center Bled, Medicinski center latros ter Splošna bolnišnica Jesenice. Zadnji korak, ki je potreben za začetek dela z registrom, je določitev 1–2 dveh odgovornih oseb za delo z registrom v posameznem centru. Ti dve osebi (v UKC LJ dr. David Drobne in dr. Gregor Novak, odobreno 29. 9. 2020) skrbita za dostop do registra, določita pooblastila posameznim vnašalcem podatkov glede na vlogo (UR-CARE Site Administrator Nomination Form) in nadzorujeta uporabo registra.

Kako daleč smo z vnosom bolnikov v register UR-CARE v Sloveniji

Doslej je register UR-CARE uspešno vpeljalo sedem centrov. Aktivno vnašanje v register poteka v 6 centrih. Do septembra 2022 je bilo v register skupno vnešenih 2726 bolnikov (UKC Ljubljana 1937 bolnikov, UKC Maribor 366 bolnikov, SB Izola 194 bolnikov, SB Celje 179 bolnikov, SB Jesenice 27 bolnikov, Diagnostični center Bled 23 bolnikov). V nedavni anketi, ki smo jo opravili na srečanju KVČB centrov aprila 2022, smo ugotovili, da je večina KVČB centrov v register zaenkrat vnesla manj kot eno tretjino bolnikov. Poleg tega nekaj večjih KVČB centrov v Sloveniji še ni podpisalo pogodbe z UR-CARE. Zato bo prvo poročilo registra UR-CARE, ki bo predvidoma objavljeno še letos, le delno poročilo.

PRVE IZKUŠNJE V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

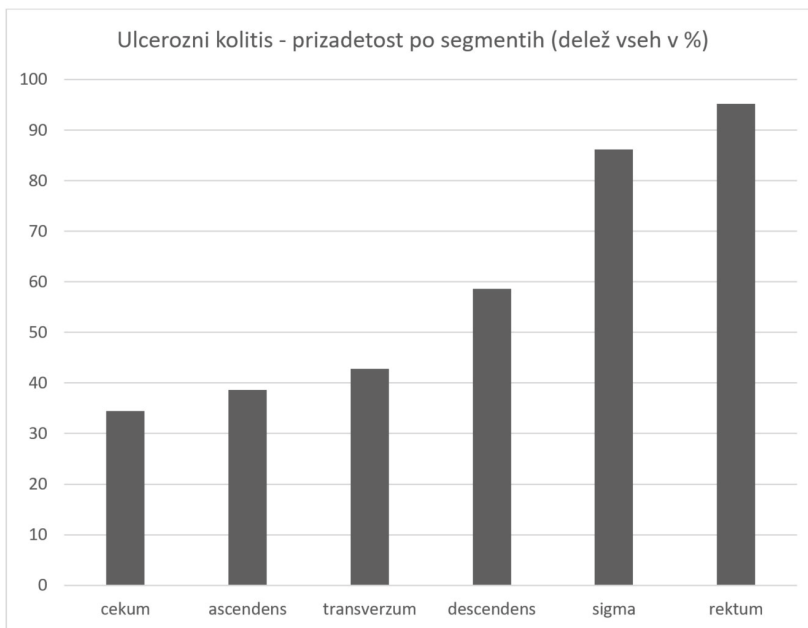
Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo smo začeli z vnosom bolnikov v register UR-CARE oktobra 2020. V tem poglavju prikazujemo analizo prvih 814 bolnikov, zdravljenih z biološkimi zdravili ali tofacitinibom v našem KVČB centru (9).

Značilnosti bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo

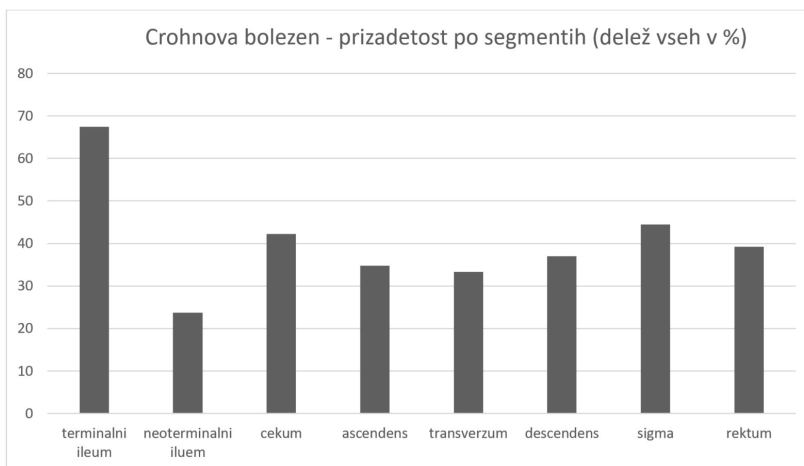
Med bolniki s KVČB je 46,9 % bolnikov s Crohnovo boleznijo in 49,8 % bolnikov z ulceroznim kolitisom. Kot neklasificiran podtip smo opredelili 3,3 % bolnikov. V porazdelitvi bolezni med spoloma ni bilo pomembnih razlik, saj je 48 % žensk in 52 % moških. Mediana starost bolnikov ob vpisu v register je bila 43 let (interkvartilni razpon 33–57 let). Prizadetost črevesa po segmentih prikazujemo na Sliki 1 za bolnike s Crohnovo boleznijo in na Sliki 2 za bolnike z ulceroznim kolitisom. Družinska obremenitev je bila prisotna pri 9,6 % bolnikov. Od tega je šlo pri treh četrtinah bolnikov za svojca v prvem kolenu. Podatki o kajenju so bili na voljo pri treh četrtinah bolnikov – 41,8 % bolnikov ni nikoli kadilo, 20,6 % bolnikov so nekdaj kadičili, 11,5 % bolnikov pa še vedno kadi. Delež kadičev in nekdaj kadičev je bil nekoliko večji pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (13,7 % oz. 21,4 %) kot pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (9,4 % oz. 19,6 %).

Uporaba bioloških zdravil

Analiziranih 824 bolnikov je skupaj prejelo 1366 različnih bioloških zdravil. Srednje trajanje bolezni ob začetku biološkega zdravljenja je bilo 6,4 leta (interkvartilni razpon: 2,3–14,2). Dobra polovica, tj. 479 bolnikov (58,1 %) se je zdravila samo z enim biološkim zdravilom. Prvi red (77 %) in drugi red (61 %) biološkega zdravila je bil pri večini bolnikov zaviralec TNF-alfa. V Tabeli 1 prikazujemo vrsto uporabljenega biološkega zdravila glede na red biološkega zdravljenja.



Slika 1. Prizadetost prebavne cevi po segmentih pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.



Slika 2. Prizadetost prebavne cevi po segmentih pri bolnikih s Crohnovo boleznijo.

Tabela 1. Porazdelitev bioloških zdravil glede na red zdravljenja.

Red biološkega zdravljenja	I.	II.	III.	IV.	V.
Število bolnikov	824	345	141	46	10
Zaviralec TNF-alfa	633 (77 %)	211 (61%)	39 (28%)	10 (22%)	1 (10%)
Vedolizumab	148 (18 %)	73 (21%)	52 (37%)	14 (30%)	2 (20%)
Ustekinumab	43 (5 %)	61 (18 %)	50 (36 %)	22 (48 %)	7 (70 %)

V letu 2020 so bili zaviralci TNF-alfa še vedno zdravilo prve izbire za biološko zdravljenje prvega reda, a se njihov delež z leti zmanjšuje. Tako je bil delež zaviralcev TNF-alfa kot zdravilo prve izbire pred letom 2019 88 %, po letu 2019 pa se je prepolovil, saj je v letu 2019 znašal 52 %, v letu 2020 pa 51 %. Delež zaviralcev TNF-alfa se je zmanjšal zaradi prihoda vedolizumaba in ustekinumaba, ki sta bila v letu 2020 polovici bolnikov predpisana kot biološko zdravljenje prvega reda (Tabela 2).

Tabela 2. Biološko zdravljenje prvega reda skozi čas.

I. red biološkega zdravljenja	Obdobje 2001–2018	Leto 2019	Leto 2020
skupno število bolnikov	543	123	113
zaviralec TNF-alfa	480 (88 %)	64 (52 %)	58 (51 %)
vedolizumab	40 (7 %)	52 (42 %)	45 (40 %)
ustekinumab	23 (4 %)	7 (6 %)	10 (9 %)

Vztrajanje z zdravljenjem (*angl.* drug persistence, drug survival) z biološkim zdravilom prvega reda se je povečalo po letu 2019, ko je Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) odpravil omejitve glede izbire biološkega zdravila prvega reda (pred tem obdobjem je bilo praviloma kot prvo terapijo potrebno predpisati zaviralec TNF-alfa). To se je kmalu odrazilo v boljšem izidu pri bolnikih, ki so se zdravili z vedolizumabom in ustekinumabom. Vztrajanje z zdravljenjem se je skozi leta podaljšalo. Hkrati se vztrajanje z zdravljenjem z zaviralci TNF-alfa ni poslabšalo (Tabela 3).

Tabela 3. Vztrajanje z zdravljenjem glede na leto začetka biološkega zdravila prvega reda po 2,5 leta zdravljenja.

Biološko zdravilo	Pred letom 2019	Po letu 2019
zaviralci TNF-alfa	66 %	59 %
vedolizumab	57 %	71 %
ustekinumab	69 %	86 %

ZAKLJUČEK IN NAČRTI ZA PRIHODNOST

Pojavnost (incidenca) KVČB v Sloveniji se povečuje, spreminja pa se tudi fenotip bolezni. Bolezen se pojavi pogostejše pri mlajših bolnikih, ki imajo težji potek bolezni. Slovenija do nedavnega (razen v obliki presečnih raziskav) ni imela strukturiranega poročanja o pojavnosti (incidenci), razširjenosti (prevalenci) in fenotipu bolezni. Število bolnikov v naših ambulantah se je močno povečalo in je resen izziv zdravstvenim kapacitetam. Tako je postalo nujno, da bolnike vključimo v prospektivno voden register. Slovenija se je tako leta 2019 vključila v Evropski register kronične vnetne črevesne bolezni UR-CARE. Doslej smo v register v Sloveniji vključili več kot 2700 bolnikov. Število bolnikov, ki se vključujejo v register, se še vedno strmo povečuje, tako da bomo šele čez 1–2 leti lahko dokaj natančno poročali o epidemioloških značilnostih bolnikov s KVČB v Sloveniji. Prva analiza, opravljena v lanskem letu, je pokazala, da je breme bolezni v Sloveniji veliko (9), pa tudi, da lahko z večjo dostopnostjo zdravil izboljšamo izid zdravljenja. Vztrajnost z zdravljenjem z vsemi biološkimi zdravili se je namreč izboljšala, ko je ZZZS leta 2019 sprostil omejitve glede izbire biološkega zdravila prvega reda. Sprotno analizo tovrstnih podatkov (in številnih drugih) omogoča register UR-CARE, ki je tako pomembno orodje za spremljanje obravnave bolnikov. Konec letošnjega leta bomo prvič poročali o epidemiologiji KVČB na osnovi prospektivno vodenega registra za celotno Slovenijo. V tem poročilu bomo predvidoma zajeli tretjino slovenskih bolnikov, saj je vključevanje bolnikov prospektivno in vezano na obiske bolnikov v ambulantah.

LITERATURA

1. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med* 2021;10:2885.
2. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021;15:1573–87.
3. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* 2022;162:1147–1159.e4.
4. Agrawal M, Corn G, Shrestha S, Nielsen NM, Frisch M, Colombel JF, et al. Inflammatory bowel diseases among first-generation and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. *Gut* 2021;70:1037–43.
5. Baraga D, Cvetko T, Ferkolj I. Epidemiologija bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo v družinski medicini. *Gastroenterolog Suppl* 2014;18:Suppl 1:10–17.
6. Orel R, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994–2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:579–86.
7. Burisch J, Gisbert JP, Siegmund B, Bettenworth D, Thomsen SB, Cleynen I, et al. Validation of the „United Registries for Clinical Assessment and Research“ [UR-CARE], a European Online Registry for Clinical Care and Research in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:532–7.
8. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002–2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:325–32.
9. Drobne D. UR-CARE -evropski register bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo: izkušnje po prvih 1000 vključenih bolnikov na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani = UR-CARE - European Inflammatory Bowel Disease Registry. *Gastroenterolog* 2021;25:5–13.

SONDNO HRANJENJE PRI BOLNIKIH Z NAPREDOVALO DEMENCO

TUBE FEEDING IN PATIENTS WITH ADVANCED DEMENTIA

LUKA STRNIŠA

IZVLEČEK

Sondno hranjenje je vnašanje hranil in tekočine preko hranilne sonde, najpogosteje preko nazogastrične sonde ali perkutane endoskopske gastrostome. Uporabljamo ga, ko je vnos skozi usta zaradi različnih vzrokov nezadosten. Demenca je sindrom, ki ga opredelimo kot zmanjšanje kognitivnih funkcij glede na predhodno stanje. Vzroki so različni, v veliki večini primerov pa gre za napredujočo bolezen z zelo omejenimi možnostmi zdravljenja. Demenco spremlja tudi izguba telesne mase, ki je sprva posledica izgube teka in vonja ter okrnjenih sposobnosti načrtovanja, pripravljanja in zaužitja obrokov, v napredovalem stadiju pa se pogosto pojavijo tudi motnje požiranja in zavračanje hranjenja. Izguba telesne mase je zelo neugoden dejavnik tveganja smrti pri bolnikih z napredovalo demenco. V domovih za starejše občane pri bolnikih z napredovalo demenco zelo pogosto uporabljajo sondno hranjenje kljub dokazom, da ne izboljša preživetja in prehranskega statusa, ampak celo poveča verjetnost aspiracijske pljučnice, uporabo sedativov in telesnega oviranja ter verjetnost preležanin. Pri bolnikih z napredovalo demenco je po vstavitvi PEG preživetje izredno slabo. Kakovost življenja bolnikov se z napredovanjem bolezni zmanjšuje. Zaključimo lahko, da je sondno hranjenje pri teh bolnikih brezupno, nekoristno in verjetno celo škodljivo. Organizacije za geriatrijo, demenco in klinično prehrano namesto sondnega hranjenja priporočajo skrbno ročno hranjenje.

Ključne besede: sondno hranjenje, gastrostoma, demenca, paliativna oskrba, kakovost življenja, hujšanje, aspiracijska pljučnica.

ABSTRACT

Tube feeding is the introduction of nutrients and fluids through feeding tubes, most commonly a nasogastric tube or a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). It is used when oral intake is insufficient for various reasons. Dementia is a syndrome defined as a reduction in cognitive function relative to a pre-existing condition of varied causes. It is a progressive disease with very limited treatment options. Dementia is accompanied by weight loss, initially due to loss of appetite, sense of smell and impaired ability to plan, prepare and eat meals. In advanced dementia, swallowing disorders and refusal to eat become very common. Weight loss is a very unfavorable risk factor for death in patients with advanced dementia. Tube feeding is widely used in nursing homes for patients with advanced dementia, despite evidence that it does not improve survival, nutritional status, increases the likelihood of aspiration pneumonia, increases the use

of sedatives and physical restraint, and increases the likelihood of decubitus ulcers. Patients with advanced dementia have extremely poor survival after PEG tube insertion. Patients' quality of life declines with progression of dementia. Tube feeding in these patients is futile and probably harmful. We recommend against tube feeding and instead recommend careful hand feeding.

Keywords: tube feeding, gastrostomy, dementia, palliative care, quality of life, weight loss, aspiration pneumonia.

DEMENCA

Demenca je sindrom, ki ga povzroča možganska bolezen, navadno kronična ali napredujoča. Gre za motnjo več višjih kortikalnih funkcij, vključno s spominom, mišljenjem, orientacijo, razumevanjem, računskimi zmožnostmi, učnimi sposobnostmi, govornim izražanjem in presojo. Opešanje kognitivnega delovanja navadno spremlja zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, družbenega vedenja ali motivacije (1). Demenca je večinoma posledica Alzheimerjeve bolezni, možganskožilne demence in bolezni Lewyjevih teles. Le zelo majhen delež demenc je posledica reverzibilnih stanj (hipotiroza, pomanjkanje vitamina B12, benigni tumorji) (2,3).

Podaljševanje pričakovane in dejanske življenjske dobe je vzrok čedalje večjega števila starejših, s starostjo pa se pojavnost demence še povečuje. Po podatkih je bilo leta 2018 v Sloveniji približno 36.000 oseb z demenco, starejših od 65 let, napoved za leto 2030 pa je približno 48.000 oseb z demenco, starejših od 65 let (4).

Stadiji demence

Napredovanje demence lahko ovrednotimo s točkovniki, ki bolezen razdelijo v stadije (5,6). V grobem razlikujemo tri stadije: i) zgodnja demenca s predvsem motnjami spomina in orientacije, ii) zmerne demence z močno izraženimi motnjami vsakodnevnih funkcij in iii) končni stadij napredovale, hude ali močno izražene demence z izrazito okrnjenostjo spomina, sklepanja, orientacije in komunikacije. V stadiju napredovale demence je bolnik odvisen od drugih v vseh življenjskih funkcijah, inkontinenten za urin, ne more hoditi in ne govori razumljivo (Tabela 1).

Kakovost življenja

Kakovost življenja bolnikov z demenco lahko spremljamo s točkovniki, ki jih v stadiju napredovale demence izpolnijo skrbniki ali svojci, ali pa tolmačimo mimiko (7), obnašanje in bolnikov izgled (8). Tako merjena kakovost življenja se s časom in z napredovanjem demence zmanjšuje (9).

Hujšanje pri demenci

Demenco spremlja izguba telesne mase, ki se lahko pojavi že v zgodnjih stadijih bolezni (11). Izguba telesne mase je sprva posledica izgube teka in vonja ter okrnjenih sposobnosti načrtovanja in pripravljanja obrokov. Hranjenje je oteženo zaradi motenj pozornosti, nemira, blodenj in sedativnih učinkov zdravil. Ob začetku težav s hranjenjem moramo zdraviti morebitne reverzibilne vzroke, npr. zaprtje in neustrezno zobno protezo. Spodbujanje hranjenja s prigovarjanjem, hranjenje v ustreznem okolju in pomoč pri hranjenju povečajo količino zaužite hrane (10).

Motnje požiranja postanejo zelo pogoste v napredovalem stadiju. Orofaringealna disfagija je prisotna pri približno polovici bolnikov (12). Pri bolnikih, ki niso zmožni slediti enostavnim navodilom, je razširjenost motenj požiranja še višja (13). Aspiracije hrane so tako pri napredovali demenci zelo pogoste. Motnje požiranja obvladujemo z zgoščevanjem tekočin in s spremembami položaja ali gibljivosti vratu (10).

Tabela 1. Stadiji kognitivne disfunkcije in demence (10).

	Normalno	Blaga kognitivna motnja	Začetna demenca	Blaga do zmerna demenca	Napreduvala demenca
Spomin	brez izgube spomina ali blaga občasna pozabljenost	stalna blaga pozabljenost, merljiva izguba spomina pri testiranju	zmerna izguba spomina, bolj izrazito za nedavne dogodke	huda izguba spomina, ohranjeni le zelo globoko vtisnjeni spomini; novi spomini se hitro izgubijo	huda izguba spomina, ostanejo le drobci; postane nem
Orientiranost	popolnoma orientiran	popolnoma orientiran, razen manjših težav s časovnimi razmerji	zmerne težave s časovnim odnosom; krajevno orientiran v znanem okolju	običajno časovno neorientiran, pogosto krajevno neorientiran	le osebno orientiran
Presojanje in reševanje problemov	rešuje vsakodnevne probleme; dobro obvladuje poslovanje in finance; presoja je dobra glede na preteklo delovanje	rahlo oviran pri reševanju problemov in iskanju podobnosti, razlik	zmerne težave pri reševanju problemov in iskanju podobnosti, razlik; socialna presoja običajno ohranjena	hude težave pri reševanju problemov in iskanju podobnosti, razlik; okrnjena socialna presoja	ne more presojati ali reševati problemov
družabne dejavnosti	neodvisno delovanje na običajni ravni; normalno opravlja nakupe, normalno socialno udejstvovanje	blaga prizadetost	ne more samostojno delovati pri dejavnostih, čeprav se z nekaterimi še vedno ukvarja; ob hitrem pregledu lahko deluje normalno	ni sposoben neodvisnega delovanja zunaj doma, lahko se ga pelje na dejavnosti zunaj družinskega doma	ni sposoben neodvisnega delovanja zunaj doma; preveč prizadet za dejavnosti zunaj družinskega doma
Dom in hobiji	aktivnosti doma, hobiji in intelektualni interesi dobro ohranjeni	aktivnosti doma, hobiji in intelektualni interesi rahlo okrnjeni	blaga, vendar očitna okvara funkcije doma; opustitev težjih opravil; opustitev bolj zapletenih hobijev in zanimanj	opravlja le preprosta opravila; zelo omejeni interesi s katerimi se ne ukvarja veliko	ne opravlja nobenih opravil, tudi doma ne
Osebna nega	popolnoma sposoben samooskrbe	popolnoma sposoben samooskrbe	potrebuje spodbudo	potrebuje pomoč pri osnovnih opravilih nege, lahko postane inkontinenten	odvisen pri osnovnih opravilih nege; inkontinenten
Razpoloženje	normalno	nekaj zanikanja težav; blaga anksioznost	zanikanje težav; čustvena otopelost in umik	blodnje; tesnoba in vznemirjenost	motnje dnevnega ritma; blodnje
Lestvica GDS*sk	1–2	3	4	5–6	6–7

Legenda: *global deterioration scale (5).

Napoved izida pri napredovali demenci

Bolniki z napredovalo demenco imajo visoko smrtnost že v 6 mesecih. Motnje hranjenja in izguba telesne mase močno povečajo tveganje smrti (14,15). Pogost vzrok smrti je aspiracija (16).

V tem stadiju večina bolnikov ne čuti lakote ali hrano zavrača. Pri bolnikih z demenco, pri katerih ne uvedemo umetnega hranjenja in hidracije, se nelagodje ne poveča (17). Občutek žeje pri bolnikih v končnem stadiju življenja ni odvisen od vnosa tekočin in ga bolje obvladujemo s hladnim vlaženjem ust (18).

SONDNO HRANJENJE

V prvi objavi o uporabi fleksibilne nazogastrične sonde (NGS) iz leta 1921 so navedli, da je omogočala enostaven vnos tekoče hrane v želodec. Pred tem je bila edina alternativa kirurška vstavev cevke v želodec preko kože v anesteziji.

Pomanjkljivost NGS

Vstavev NGS za bolnika ni prijetna, obstaja tveganje nenamerne vstavitve v pljuča. Sondo moramo zaradi možnosti izpada zalepiti na kožo, pri čemer se lahko poškoduje. V nosu lahko povzroči neprijeten občutek in tudi razjede zaradi pritiska. Bolniki v deliriju ali dementni bolniki si neprijetno cevko pogosto izpulijo. Da bi to preprečili, sta potrebna fizično oviranje in sedacija z zdravili. Zato NSG ni zelo primerna za dolgotrajno umetno hranjenje.

Prva PEG

Leta 1980 so prvič opisali perkutano vstavev gastrostome z endoskopom (PEG) kot alternativo kirurški gastrostomi. Poseg pri odraslih ne zahteva anestezije in ga lahko opravimo v sedaciji ali celo zgolj v lokalni anesteziji. Z gastroskopom napihnemo želodec in ga s tem približamo trebušni steni. Trebušno steno nato prebodemo s kanilo in v želodec uvedemo vrvico, ki jo izvlečemo skozi usta. Z vrvico nato skozi usta povlečemo sondo z ostrim koncem, ki skozi želodec in trebušno steno ustvari fistulo. Držala na sondi omogočijo, da sta trebušna in želodčna stena približani tako, da se v naslednjih tednih ustvari stabilen fistulni kanal.

Pomanjkljivosti PEG

Silikonske sonde moramo redno menjavati na šest mesecev, novejšje plastične sonde pa lahko delujejo vrsto let in jih zamenjamo le po potrebi, tj. ob okvari. Čeprav imajo sonde notranje držalo in so manj dražee, si jih bolniki občasno izpulijo. Zaradi širše svetline in krajše cevke se redkeje zamašijo. Ob vstavitvi lahko pride do krvavitve in okužbe. Redkeje pride med posegom do vstavitve sonde preko jeter ali debelega črevesa. Med poznimi zapleti sta preraščanje notranjega dela sonde z želodčno sluznico in zapora sonde. Predvsem pri kahektičnih bolnikih lahko pride do iztekanja želodčne vsebine ob sondi. Kljub hranjenju preko PEG so pogoste aspiracije.

Indikacije

Hranjenje preko sonde zelo pogosto uporabljamo pri kratkotrajno in dolgotrajno oviranem hranjenju skozi usta. Vstavev PEG je kmalu po uvedbi postal »pogost« poseg. V domovih za starejše (DSO) v ZDA je imelo leta 2000 PEG sondo kar 18 % prebivalcev; podatki se po posameznih zveznih državah zelo razlikujejo (19). S sondnim hranjenjem želimo zagotoviti zadosten vnos hranil in tekočine. Ob tem pričakujemo izboljšanje prehranskega stanja, manjše število okužb in razjed zaradi pritiska, boljše dnevno funkcioniranje ter boljše preživetje. Dodatno naj bi s sondnim hranjenjem preprečili aspiracije in zmanjšali število aspiracijskih pljučnic. Svojci imajo v povprečju zelo visoka pričakovanja sondnega hranjenja, saj

je v ameriški raziskavi večina pričakovala izboljšanje zdravja, udobja in kakovosti življenja, neodvisnosti od drugih ter zmanjšanje nevarnosti pljučnice (20).

IZID ZDRAVLJENJA S SONDNIM HRANJENJEM PRI DEMENCI

Zaradi pričakovanih jasnih dobrobiti sondnega hranjenja je randomiziranih kontroliranih raziskav na tem področju zelo malo. V številnih nerandomiziranih raziskavah pa so pokazali, da so koristi sondne prehrane pri napredovali demenci močno precenjene. V sistematičnih pregledih literature že več kot dvajset let ugotavljajo, da ni dokazov, da bi sondno hranjenje izboljšalo katerega koli od klinično pomembnih kazalnikov (21). V Cochraneovem sistematičnem pregledu iz leta 2009 ugotavljajo, da kljub veliki razširjenosti sondnega hranjenja ni dokazov o izboljšanju preživetja, kakovosti življenja, prehranjenosti, delovanju ter vedenjskih ali psihiatričnih simptomih demence (22). V ponovnem sistematičnem pregledu z metaanalizo iz leta 2021 zaključujejo, da je sondno hranjenje pri napredovali demenci povezano z večjo umrljivostjo ter večjim številom aspiracijskih pljučnic in razjed zaradi pritiska, ki bi lahko bile tudi posledice napredovale bolezni (23).

Preživetje

Vstavev PEG je pri napredovali demenci povezana z izrazito večjo umrljivostjo kot nadaljevanje peroralnega hranjenja. V veliki raziskavi v ZDA ugotavljajo, da je enoletna umrljivost 64 %, mediana preživetja pa le 53 dni (19). V italijanski raziskavi ugotavljajo 45-odstotno tri-mesečno umrljivost, 60-odstotno enoletno umrljivost in 80-odstotno dvoletno umrljivost po vstavitvi PEG zaradi demence. Povprečno preživetje je bilo po uvedbi sondnega hranjenja približno 7 mesecev in približno dvakrat slabše kot pri bolnikih, hranjenih skozi usta. Poleg starosti, pridruženih bolezni in stadija demence je vstavev PEG neodvisni dejavnik tveganja smrti z razmerjem tveganja 1 : 7 (24).

Prehranjenost

V nekaterih raziskavah so pokazali povečanje telesne mase v primerjavi s hranjenjem skozi usta (25,26), pri čemer se raven albumina in holesterola ni povečala. Raven albumina se po uvedbi sondnega hranjenja pri bolnikih z napredovalo demenco še naprej zmanjšuje za razliko od bolnikov z drugimi indikacijami za sondno hranjenje (karcinomi ust in žrela, možganska kap in bolezni motoričnega nevrona) (27).

Preležanine, sedacija, oviranje

Večina raziskav poroča o večjem številu razjed po uvedbi sondnega hranjenja (28,29), kar potrjujejo tudi v metaanalizi (23). Razloga sta verjetno večja verjetnost fizičnega oviranja in uporaba sedativov pri bolnikih s sondo (25,30).

Aspiracije

Sondno hranjenje ne prepreči aspiracij in aspiracijskih pljučnic. V večini raziskav so aspiracijske pljučnice še pogostejše (25,26, 31), kar nakazujejo tudi v metaanalizi (23). Vzroka sta verjetno aspiracija ustne vsebine zaradi redkejših krčenj požiralnika in aspiracija refluksa iz želodca.

Zapleti s sondo

Po ocenah bo zamenjavo ali ponovno namestitvev PEG sonde zaradi zapleta v enem letu potrebovalo približno 20 % bolnikov (mediana 143 dni), skoraj tretjina izmed njih dve menjavi na leto. Zapleti so povezani s hospitalizacijami in obiski na urgenci (19).

Previdno peroralno ročno hranjenje

Ko se bolnik z napredovalo demenco ne more več hraniti sam, lahko pričnemo s sondnim hranjenjem ali nadaljujemo z ročnim asistiranim hranjenjem skozi usta. Namen takšnega hranjenja je predvsem dovajanje hrane in pijače, ki bolniku prinaša zadovoljstvo in ne podaljšuje življenja. Kljub temu ti bolniki ne umirajo prej. Ročno hranjenje pomeni za svojce in osebe v DSO več dela kot hranjenje preko sonde, saj zanj v povprečju porabijo 45–90 minut na dan. Ob tem bolnik za razliko od sondnega hranjenja okuša hrano in pijačo ter ima med hranjenjem več stika s svojci in skrbniki (32). Paliativne bolnike, pri katerih skušamo zgolj vzdrževati kakovost življenja, redko hranimo preko sonde (19) in imajo tako boljšo kakovost življenja (9).

PRIPOROČILA ORGANIZACIJ

Ameriško združenje za geriatrijo je leta 2014 izdalo priporočilo, v katerem menijo da glede na slabe izide zdravljenja sondo hranjenje ni indicirano pri bolnikih z napredovalo demenco. Pri njih priporočajo peroralno ročno hranjenje (33).

Ameriško združenje za klinično prehrano (ASPEN) in Evropsko združenje za klinično prehrano (ESPEN) sta leta 2010 in leta 2015 izdali priporočila, v katerih se opredeljujejo proti uvedbi sondnega zdravljenja pri bolnikih z napredovalo demenco (10,34).

ZAKLJUČEK

V zadnjih 20 letih se v domovih starejših občanov v ZDA število vstavitve PEG pri bolnikih z napredovalo demenco in motnjami hranjenja izrazito zmanjšuje (35). Tudi na Japonskem je število vstavljenih PEG vse manjše. Kakovostnih in zanesljivih podatkov za Slovenijo nimamo. Na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo, UKC Ljubljana vstavljamo PEG že vrsto let, v zadnjih 10 letih jih na leto v povprečju vstavimo 400 bolnikom; izmed njih ima približno 80 % bolnikov napredovalo demenco. Pogovorov s svojci o prednostih in pomanjkljivostih sondnega hranjenja v večini nismo opravili.

Na 73. srečanju Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (2022) smo obravnavali indikacije sondnega hranjenja pri napredovali demenci. Stališče združenja je, da sondno hranjenje zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti in zaradi številnih dokazov nerandomiziranih raziskav o njeni neučinkovitosti ni indicirano. Če se pri bolniku vseeno odločimo za hranjenje preko sonde, moramo pri informirani odločitvi svojcem in skrbnikom jasno pojasniti, da dokazov glede koristi tega načina hranjenja ni in da bolniku lahko celo škodimo.

LITERATURA

1. Lovrečič M, Lovrečič B, Jelenc M, Vrdelja M. Spregovorimo o demenci: Stanje in izzivi na področju Alzheimerjeve bolezni v Sloveniji. *Javno zdravje* 2020;2:1–13.
2. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psych* 2009;51:Suppl1:S52–5.
3. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: A Review. *JAMA* 2019;322:1589–99.
4. Lovrečič B, Lovrečič M. Spremljanje demence v Sloveniji. Ljubljana: ZRC SAZU, Založba ZRC; 2021.
5. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psych* 1982;139:1136–9.
6. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412–4.
7. Kasper JD, Black BS, Shore AD, Rabins PV. Evaluation of the Validity and Reliability of the Alzheimer's Disease-Related Quality of Life (ADRQL) Assessment Instrument. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:275–84.
8. Weiner MF, Martin-Cook K, Svetlik DA, Saine K, Foster B, Fontaine CS. The quality of life in late-stage dementia (QUALID) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2000;1:114–6.
9. Ernecoff NC, Lin FC, Wessell KL, Hanson LC. Quality of Life with Late-Stage Dementia: Exploring Opportunities to Intervene. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1189–96.
10. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr* 2015;34:1052–73.
11. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement* 2013;1;9:649–56.
12. Alagiakrishnan K, Bhanji RA, Kurian M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56:1–9.
13. Horner J, Alberts MJ, Dawson DV, Cook GM. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:177–89.
14. Hanson LC, Ersek M, Lin FC, Carey TS. Outcomes of feeding problems in advanced dementia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1692–7.
15. Mitchell SL, Miller SC, Teno JM, Kiely DK, Davis RB, Shaffer ML. Prediction of 6-month survival of nursing home residents with advanced dementia using ADEPT vs hospice eligibility guidelines. *JAMA* 2010;304:1929–35.

16. Langmore SE, Skarupski KA, Park PS, Fries BE. Predictors of aspiration pneumonia in nursing home residents. *Dysphagia* 2002;17:298–307.
17. Pasman HRW, Onwuteaka-Philipsen BD, Kriegsman DMW, Ooms ME, Ribbe MW, van der Wal G. Discomfort in nursing home patients with severe dementia in whom artificial nutrition and hydration is forgone. *Arch Intern Med* 2005;165:1729–35.
18. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994;272:1263–6.
19. Kuo S, Rhodes RL, Mitchell SL, Mor V, Teno JM. Natural History of Feeding Tube Use in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10:264–70.
20. Carey TS, Hanson L, Garrett JM, Lewis C, Phifer N, Cox CE, et al. Expectations and Outcomes of Gastric Feeding Tubes. *Am J Med* 2006;119:527.
21. Finucane TE, Christmas C, Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. *JAMA* 1999;282:1365–70.
22. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007209.
23. Lee YF, Hsu TW, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chen NC, et al. The Efficacy and Safety of Tube Feeding in Advanced Dementia Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis Study. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:357–63.
24. Ticinesi A, Nouvenne A, Lauretani F, Prati B, Cerundolo N, Maggio M, et al. Survival in older adults with dementia and eating problems: To PEG or not to PEG? *Clin Nutr.* 2016; 35:1512–6.
25. Peck A, Cohen CE, Mulvihill MN. Long-Term Enteral Feeding of Aged Demented Nursing Home Patients. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1195–8.
26. Arinzon Z, Peisakh A, Berner YN. Evaluation of the Benefits of Enteral Nutrition in Long-Term Care Elderly Patients. *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:657–62.
27. Ayman AR, Khoury T, Cohen J, Chen S, Yaari S, Daher S, et al. PEG Insertion in Patients With Dementia Does Not Improve Nutritional Status and Has Worse Outcomes as Compared With PEG Insertion for Other Indications. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:417–20.
28. Teno JM, Gozalo P, Mitchell SL, Kuo S, Fulton AT, Mor V. Feeding tubes and the prevention or healing of pressure ulcers. *Arch Intern Med* 2012;172:697–701.
29. Jaul E, Singer P, Calderon-Margalit R. Tube feeding in the demented elderly with severe disabilities. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2006;8:870–4.
30. Lam K, Kwan JSK, Wai Kwan C, Chong AML, Lai CKY, Lou VWQ, et al. Factors Associated With the Trend of Physical and Chemical Restraint Use Among Long-Term Care Facility Residents in Hong Kong: Data From an 11-Year Observational Study. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:1043–8.
31. Yuen JK, Luk JKH, Chan TC, Shea YF, Chu ST, Bernacki R, et al. Reduced Pneumonia Risk in Advanced Dementia Patients on Careful Hand Feeding Compared With Nasogastric Tube Feeding. *J Am Med Dir Assoc* 2022;23:1541–7.
32. Mitchell SL. A 93-year-old man with advanced dementia and eating problems. *JAMA* 2007; 298:2527–36.
33. American Geriatrics Society Ethics Committee and Clinical Practice and Models of Care Committee. American Geriatrics Society feeding tubes in advanced dementia position statement. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1590–3.
34. A.S.P.E.N. Ethics Position Paper Task Force, Barrocas A, Geppert C, Durfee SM, Maillet JO, Monturo C, et al. A.S.P.E.N. Ethics Position Paper. *Nutr Clin Pract* 2010;25:672–9.
35. Mitchell SL, Mor V, Gozalo PL, Servadio JL, Teno JM. Tube Feeding in US Nursing Home Residents With Advanced Dementia, 2000–2014. *JAMA* 2016;316:769–70.



**KARDIOLOGIJA IN
INTENZIVNA INTERNA
MEDICINA**

7 /

KRONIČNO SRČNO POPUŠČANJE – CELOVIT PREGLED SODOBNEGA ZDRAVLJENJA

CHRONIC HEART FAILURE – COMPREHENSIVE REVIEW OF MODERN TREATMENTS

RENATA OKRAJŠEK¹, MIRAN ŠEBEŠTJEN^{1,2}

IZVLEČEK

Kronično srčno popuščanje (KSP) je čedalje večji zdravstveni problem. S povečevanjem števila bolnikov se srečujemo že več kot 20 let. Razširjenost (prevalenca) KSP znaša 1–2 % odrasle populacije, se s starostjo povečuje in je približno 1 % pri starosti < 55 let in > 10 % pri starosti > 70 let. KSP je klinični sindrom, s katerim označujemo simptome in znake zaradi strukturne in/ali funkcijske prizadetosti srca. Pridružena je povišana vrednost natriuretičnega peptida ali pa so prisotni znaki pljučne ali sistemske kongestije. Ultrazvočna preiskava (UZ) srca je diagnostična preiskava, s katero potrdimo strukturno in/ali funkcijsko prizadetost srca. Na podlagi iztisnega deleža levega prekata (LP), ugotovljenega z UZ srca, razlikujemo KSP z zmanjšanim iztisnim deležem LP, KSP z izboljšanim iztisnim deležem LP, KSP z blago zmanjšanim iztisnim deležem LP in KSP z normalnim iztisnim deležem LP. V prispevku predstavljamo definicijo, diagnosticiranje, možne vzroke in pregled sodobnega zdravljenja KSP.

Ključne besede: kronično srčno popuščanje, definicija srčnega popuščanja, iztisni delež levega prekata, diagnosticiranje, zdravljenje.

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is a growing health problem. We have been experiencing an increase in the number of patients for more than 20 years. The prevalence of CHF is 1–2% of the adult population, it increases with age and is approximately 1% at the age < 55 years and > 10% at the age > 70 years. CHF is a clinical syndrome used to denote symptoms and signs due to structural and/or functional impairment of the heart. An increase in natriuretic peptide levels or signs of pulmonary or systemic congestion are present. The ultrasound (US) of the heart is a diagnostic test used to confirm structural and/or functional damage of the heart. Based on the ejection fraction of the left ventricle (LV) determined by cardiac US we can distinguish CHF with a reduced ejection fraction of the LV, CHF with an improved ejection fraction of the LV, CHF with a slightly reduced ejection fraction of the LV and CHF with a normal ejection fraction of the LV. In this paper we present the definition, the diagnostics, possible causes and an overview of modern treatment CHF.

Keywords: chronic heart failure, definition of heart failure, ejection fraction of the left ventricle, diagnostics, treatment.

UVOD

Kronično srčno popuščanje (KSP) je čedalje večji zdravstveni problem. S povečevanjem števila bolnikov se srečujemo že več kot 20 let in pričakovati je, da se bo njihovo število še povečevalo. Čedalje več bolnikov s KSP je tudi veliko finančno breme za zdravstveni sistem vsake države. Razširjenost KSP znaša 1–2 % odrasle populacije, se s starostjo povečuje in je približno 1 % pri starosti < 55 let in > 10 % pri starosti > 70 let (1). Napoved izida je pri bolnikih z napredovalo obliko KSP neugodna, saj le 50 % bolnikov preživi 5 let.

DEFINICIJA KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

KSP je klinični sindrom, s katerim označujemo simptome in znake zaradi strukturne in/ali funkcijske prizadetosti srca. Kot strukturno oz. funkcijsko prizadetost srca opredelimo zmanjšan iztisni delež (EF) levega prekata (LP) – EF < 50 %, bolezensko razširitev levih ali desnih srčnih votlin, zvišan polnilni tlak LP, zmerno ali hudo hipertrofijo LP in zmerno ali hudo zožitev ali puščanje srčne zaklopke. Strukturni in/ali funkcijski prizadetosti srca je pridružena povišana vrednost natriuretičnega peptida (NP) – BNP (tip B natriuretičnega peptida) ali NTproBNP (N končni del tipa B natriuretičnega peptida BNP) ali pa so prisotni znaki pljučne ali sistemske kongestije. Znake pljučne ali sistemske kongestije ugotavljamo z različnimi neinvazivnimi in invazivnimi diagnostičnimi preiskavami: (i) rentgenskim slikanjem (RTG) pljuč in srca, (ii) ultrazvočno preiskavo (UZ) srca in (iii) desnostransko srčno kateterizacijo z meritvijo tlakov v pljučni arteriji (2).

Namen definicij in klasifikacij KSP je postavitve pravilne diagnoze, ki omogoča zdravljenje po najnovejših priporočilih.

Klasifikacijo KSP glede na iztisni delež LP prikazujemo v Tabeli 1 (2).

Tabela 1. Klasifikacija KSP glede na iztisni delež levega prekata (povzeto po (2)).

KSP glede na iztisni delež LP (EF LP)	Merilo
KSP z zmanjšanim iztisnim deležem LP	EF LP ≤ 40 %
KSP z izboljšanim iztisnim deležem LP	pred zdravljenjem EF LP ≤ 40 % po zdravljenju EF LP > 40 %
KSP z blago zmanjšanim iztisnim deležem LP	EF LP 41–49 %
KSP z normalnim iztisnim deležem LP	EF LP ≥ 50 %

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, LP – levi prekat, EF – iztisni delež.

Funkcijsko klasifikacijo KSP Newyorškega združenja za srce (NYHA) prikazujemo v Tabeli 2 in temelji na prisotnosti simptomov pri telesni dejavnosti.

Tabela 2. Funkcijska klasifikacija KSP Newyorškega združenja za srce (NYHA) (povzeto po (3,4)).

Funkcijski razred I	Ni omejitve pri telesni dejavnosti. Normalna telesna dejavnost ne povzroča težkega dihanja, utrujenosti ali palpitacij.
Funkcijski razred II	Blago zmanjšana telesna zmogljivost. Normalna telesna dejavnost povzroča težko dihanje, utrujenost in palpitacije.
Funkcijski razred III	Pomembno zmanjšana telesna zmogljivost. V mirovanju ni težav, minimalen napor povzroča težko dihanje, utrujenost in palpitacije.
Funkcijski razred IV	Nezmožnost vsakršne telesne dejavnosti. Simptomi prisotni že v mirovanju. Vsaka telesna dejavnost poslabša simptome.

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, NYHA – Newyorško združenje za srce.

Da bi čim prej prepoznali ogrožene bolnike, preprečili klinično izražene oblike KSP in pravočasno uvedli zdravljenje, uporabljamo klasifikacijo KSP (Tabela 3) (2). KSP razdelimo v stopnje, ki vključujejo prepoznavo dejavnikov tveganja, prisotnost strukturne bolezni srca, prisotnost povišanih bioloških označevalcev ter prisotnost simptomov in znakov KSP.

Tabela 3. Stopnje kroničnega srčnega popuščanja (povzeto po (2) in (4)).

Stopnja	Definicija in merilo
Stopnja A: tveganje KSP	tveganje KSP, brez simptomov KSP, ni strukturne bolezni srca, ni patoloških bioloških označevalcev
Stopnja B: predstopnja KSP	brez simptomov in znakov KSP, izpolnjevanje 1 merila: - strukturna bolezen srca (zmanjšan iztisni delež levega ali desnega prekata, hipertrofija LP, razširitev srčnih votlin, področne motnje krčenja, bolezen srčnih zaklopk) - povišani polnilni tlaki (ugotovljeno neinvazivno z UZ srca ali z invazivno meritvijo) - prisotnost dejavnikov tveganja in povišan biološki označevalec: • povišana vrednost NP (BNP, NTproBNP) ali • trajno zvišana vrednost troponina
Stopnja C: simptomatsko KSP	strukturna bolezen srca s simptomi/znaki KSP (zdaj ali v preteklosti)
Stopnja D: napredovalo KSP	močno izraženi simptomi KSP, pomembne omejitve v vsakdanjem življenju, pogoste hospitalizacije kljub zdravljenju po smernicah

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, LP – levi prekat, UZ – ultrazvok, NP – natriuretični peptid, BNP – tip B natriuretičnega peptida, NTproBNP – N-končni del tipa B natriuretičnega peptida).

Akutno srčno popuščanje (ASP) je nenadno poslabšanje simptomov in znakov KSP, ki pridejo do nujnega obiska zdravnika, urgentnega oddelka ali napotitve v bolnišnico (3). ASP je lahko prva manifestacija KSP. Klinično se kaže kot akutno dekompenzirano srčno popuščanje, akutni pljučni edem, izolirana desnostranska srčna odpoved ali kardiogeni šok (3). Bolnik z ASP potrebuje takojšnjo oceno stanja, uvedbo ustreznega zdravljenja ali intenziviranje obstoječega zdravljenja.

DIAGNOSTICIRANJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Sum na KSP postavimo na podlagi prisotnosti značilnih simptomov in znakov ter potrdimo z objektivnimi preiskavami – določitev BNP ali NTproBNP in UZ srca, s katerimi potrdimo strukturno in/ali funkcijsko prizadetost srca (3,4). V Tabeli 4 prikazujemo značilne simptome in znake KSP.

Tabela 4. Tipični simptomi in znaki KSP.

Simptomi KSP	Znaki KSP
težko dihanje ortopneja paroksizmalna nočna dispneja zmanjšana telesna zmogljivost utrujenost otekanje nog	povišan centralni venski tlak pozitiven hepatjugularni refleks III. srčni ton pomik srčne konice v levo

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje.

Priporočene diagnostične preiskave, ki jih opravimo pri vseh bolnikih s KSP, so: 12-kanalni elektrokardiogram (EKG), določitev NP (BNP oz. NTproBNP), UZ srca, RTG pljuč in srca, preiskave krvi (krvna slika, elektroliti, sečnina, kreatinin, ščitnični hormoni, krvni sladkor na

tešče, glikirani hemoglobin (HbA1c), lipidogram, status železa – železo, feritin, saturacija transferina, vitamin D). Z opravljenimi preiskavami potrdimo diagnozo in določimo fenotip KSP glede na EF LP, ki določa vrsto zdravljenja (3,4).

Rezultati diagnostičnih preiskav so v pomoč tudi pri vzročni opredelitvi KSP. Če z njimi vzroka za nastanek KSP ne pojasnimo, se pri izbranih bolnikih odločimo za dodatne diagnostične preiskave: magnetnoresonančno slikanje (MRI), koronarno angiografijo, desnostransko srčno kateterizacijo z merjenjem tlaka v pljučni arteriji, biopsijo miokarda in scintigrafijo miokarda.

VZROKI KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA

Dejavniki tveganja KSP so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen (SB), hiperlipidemija, čezmerna telesna masa, kajenje, izpostavljenost toksičnim dejavnikom in genetska nagnjenost.

Zelo pogosta je tudi delitev na KSP, ki je posledica koronarne srčne bolezni (ishemična KSP), in na KSP, ki ni posledica koronarne srčne bolezni (neishemična KSP).

Najpogostejši neishemični vzroki, ki lahko privedejo do KSP, so (4) :

- zdravljenje s kemoterapevtiki ali druge kardiotoksične snovi (alkohol, kokain, amfetamini);
- avtoimunske in revmatske bolezni;
- endokrine in presnovne bolezni (hipotiroza, hipertiroza, akromegalija, sladkorna bolezen, debelost);
- genetske bolezni;
- motnje srčnega ritma (tahikardne motnje ritma, prezgodnji prekatni utripi, povzročeni s srčnim spodbujevalnikom);
- bolezni kopičenja (amiloidoza, sarkoidoza, hemokromatoza);
- vnetja srčne mišice (infekcijska, imunološko pogojena, preobčutljivostna).

Vzroki se lahko tudi prekrivajo ali pa se v poteku zdravljenja pojavijo novi vzroki, ki lahko poslabšajo obstoječe stanje. Iskanje reverzibilnih vzrokov in njihovo odpravljanje sta ključnega pomena pri obravnavi bolnikov s KSP.

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA Z ZMANJŠANIM IZTISNIM DELEŽEM

Zdravljenje z zdravili je temelj zdravljenja KSP z zmanjšanim EF. Uvedemo ga hkrati z nefarmakološkimi ukrepi. Cilji zdravljenja so zmanjšanje umrljivosti in ponovnih hospitalizacij ter izboljšanje kliničnega in funkcijskega stanja ter kakovosti življenja (5). Nefarmakološki ukrepi so omejitev vnosa soli in tekočine, nadzor nad dejavniki tveganja in sprememba življenjskega sloga.

S poznavanjem patofiziologije KSP razumemo prijemališča in mehanizem delovanja zdravil ter razliko med zdravljenjem ASP in KSP.

Pri KSP z zmanjšanim EF se aktivirajo trije nevrohormonski sistemi: simpatični živčni sistem, renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) in natriuretični hormonski sistem. Zavora teh sistemov in uporaba zaviralcev natrij-glukoznih soprenašalcev 2 (SGLT2i) je temelj zdravljenja KSP z zmanjšanim EF.

V Tabeli 5 predstavljamo temeljna zdravila za vse bolnike s KSP z zmanjšanim EF in stopnjo priporočil. (3,4).

Tabela 5. Temeljna zdravila za vse bolnike s KSP z zmanjšanim EF (povzeto po (3,4)).

ARNI (priporočilo I B) ACEI/ARB (priporočilo I A)	Zaviralci beta (priporočilo I A)	MRA (priporočilo I A)	SGLT2i (priporočilo I A)
--	-------------------------------------	--------------------------	-----------------------------

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, EF – iztisni delež, ARNI – zaviralec angiotenzinskih receptorjev z neprilizinskim zaviralcem, ACEI – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev, MRA – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev, SGLT2i – zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2.

Temeljno zdravljenje morajo bolniki s KSP z zmanjšanim EF dobiti čim prej. Če bolnikovo klinično stanje dopušča, lahko hkrati uvedemo zdravila iz vseh štirih skupin, lahko tudi v nižjih odmerkih od priporočenih tarčnih odmerkov. V nadaljnji obravnavi odmerke zdravil optimiziramo. Zdravila lahko uvajamo tudi postopno, a optimiziranje odmerkov zdravil ne sme vplivati na zamudo pri uvajanju vseh štirih temeljnih skupin zdravil.

V Tabeli 6 predstavljamo začetne in tarčne dnevne odmerke nekaterih temeljnih zdravil za bolnike s KSP z zmanjšanim EF.

Tabela 6. Začetni in tarčni dnevni odmerki nekaterih temeljnih zdravil za bolnike s KSP z zmanjšanim EF (povzeto po (3,4)).

	Začetni odmerek	Tarčni odmerek
ACEI zaviralci		
enalapril	2 x 2,5 mg	2 x 10–20 mg
perindopril	2 mg	8–16 mg
lizinopril	2,5–5 mg	20–40 mg
fosinopril	5–10 mg	40 mg
ramipril	1,25–2,5 mg	10 mg
ARB		
valsartan	20–40 mg	2 x 160 mg
losartan	25–50 mg	50–150 mg
kandesartan	4–8 mg	32 mg
ARNI		
sakubitril/valsartan	2 x 24/26 mg (2 x 49/51 mg)	2 x 97/103 mg
ZAVIRALCI BETA		
bisoprolol	1,25 mg	10 mg
karvedilol	3 x 3,125 mg	3 x 25–50 mg
nebivolol	1,25 mg	10 mg
MRA		
spironolakton	12,5–25 mg	25–50 mg
eplerenon	25 mg	50 mg
SGLT2i		
dapagliflozin	10 mg	10 mg
empagliflozin	10 mg	10 mg

Legenda: ACEI – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev, ARNI – zaviralec angiotenzinskih receptorjev z neprilizinskim zaviralcem, MRA – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev, SGLT2i – zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2.

Najpogostejše dileme pri uvajanju temeljnih zdravil so: (i) katero zdravilo predpisati kot prvo, (ii) katero kombinacijo zdravil predpisati kot prvo in (iii) ali bolniku uvesti zaviralec angiotenzinskih receptorjev z neprilizinskim zaviralcem (ARNI) ali zaviralec konvertaze angiotenzina (ACEI) ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev (ARB). Pri odločanju, katero zdravilo ali katero kombinacijo zdravil uvesti kot prvo, nam pomagajo bolnikovi klinični parametri, stanje volemije, krvni tlak, srčna frekvenca, prisotnost kronične ledvične bolezni (KLB) in prisotnost atrijske fibrilacije (AF) – bolnikov profil (6). Pri odločanju med ARNI, ACEI in ARB kot zdravilo prve izbire priporočamo ARNI, ACE ali ARB pa uvedemo, če je ARNI kontraindiciran oz. ga bolnik ne prenaša (3,4). Dodatna zdravila pri nekaterih bolnikih s KSP z zmanjšanim EF predstavljamo v Tabeli 7.

Tabela 7. Dodatna zdravila pri nekaterih bolnikih s KSP z zmanjšanim EF (povzeto po (3,4)).

Hipervolemija	Atrijska fibrilacija	SR fr > 70/min	Pomanjkanje železa	Bolnišnično zdravljenje, iv. diuretik
diuretik zanke	digoksin antikoagulantno zdravljenje	ivabradin	železova karboksimaltoza	vericiguat

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, EF – iztisni delež, SR – sinusni ritem, fr – srčna frekvenca, iv – intravenski.

Diuretiki zanke (furosemid, torasemid) so indicirani pri bolnikih s KSP, ki imajo simptome in znake hipervolemije. Cilj zdravljenja z diuretiki je doseči in vzdrževati normovolemijo z najnižjim možnim odmerkom. Kombinacijo diuretika zanke in tiazidnega diuretika lahko uporabljamo pri bolnikih s KSP, odpornim na zdravljenje z diuretikom zanke.

Ivabradin dodamo bolnikom s KSP, ki imajo ob maksimalnem odmerku zaviralca beta frekvenco srca v sinusnem ritmu > 70/min.

Zdravljenje z železovo karboksimaltozo je indicirano pri bolnikih s KSP in pomanjkanjem železa z anemijo ali brez nje.

Vericiguat (topni stimulator gvanilantne ciklaze) je novejšo zdravilo za zdravljenje bolnikov s KSP z zmanjšanim EF in je prvenstveno namenjen bolnikom, ki zaradi srčne dekompenzacije potrebujejo bolnišnično zdravljenje oziroma intravensko zdravljenje z diuretikom (7).

Dodatno nemedikamentozno zdravljenje pri nekaterih bolnikih s KSP z zmanjšanim EF predstavljamo v Tabeli 8.

Tabela 8. Dodatno nemedikamentozno zdravljenje pri nekaterih bolnikih s KSP z zmanjšanim EF (povzeto po (3,4)).

SR, LKB $\geq$ 150 ms	CRT (priporočilo I A)
SR, LKB 130–149 ms	CRT (priporočilo IIa B)
SR, ne LKB $\geq$ 150 ms	CRT (priporočilo IIa B)
QRS $\leq$ 120 ms, ishemični vzrok SP	ICD (priporočilo I A)
QRS $\leq$ 120 ms, neishemični vzrok SP	ICD (priporočilo IIa A)

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, EF – iztisni delež, SR – sinusni ritem, LKB – levokračni blok, QRS – zobci v elektrokardiogramu, CRT – resinhronizacijski srčni spodbujevalnik, ICD – kardioverter-defibrilator.

Dodatno nemedikamentozno zdravljenje je indicirano po treh ali več mesecih optimalnega zdravljenja z zdravili (3,4). Pri bolnikih z napredovalim KSP (stopnja D) s temeljnim zdravljenjem ter dodatnim medikamentoznim in nemedikamentoznim zdravljenjem ocenimo, ali

izpolnjujejo merila za zdravljenje s presaditvijo srca oz. mehansko cirkulatorno podporo. Vsi bolniki s KSP ne glede na vrsto zdravljenja potrebujejo telesno vadbo (rehabilitacijo) in multidisciplinarno obravnavo (3,4).

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA Z BLAGO ZMANJŠANIM IZTISNIM DELEŽEM

Prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi vključevale zgolj bolnike s KSP z blago znižanim iztisnim deležem (EF LP 41–49 %) ni. Podatki o zdravljenju te skupine bolnikov so pridobljeni iz naknadnih analiz raziskav, ki so vključevale bolnike s KSP z zmanjšanim in ohranjenim iztisnim deležem. V Tabeli 9 predstavljamo zdravila za simptomatske bolnike s KSP z blago zmanjšanim EF in stopnjo priporočil (3,4).

Tabela 9. Zdravila za KSP z blago zmanjšanim EF (povzeto po (3,4)).

Simptomatsko KSP z blago zmanjšanim EF				
diuretiki (I) ob hipervolemiji	SGLT2i (IIa)	ACEI, ARB, ARNI (IIb)	MRA (IIb)	zaviralci beta (IIb)

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, EF – iztisni delež, SGLT2i – zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2, ACEI – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev, ARN – zaviralec angiotenzinskih receptorjev z neprilizinskim zaviralcem, MRA – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev.

Pomembno spremembo glede stopnje priporočil pri SGLT2i pričakujemo po nedavni objavi rezultatov raziskav, v katerih so ugotavljali učinkovitost SGLT2i tudi v podskupini bolnikov z blago zmanjšanim iztisnim deležem (8,9).

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA Z IZBOLJŠANIM IZTISNIM DELEŽEM

Po klasifikaciji KSP glede na iztisni delež LP v to skupino uvrščamo bolnike, ki so imeli pred zdravljenjem EF LP ≤ 40 %, po zdravljenju pa se je EF popravil na > 40 %. Z izboljšanjem EF (obratno preoblikovanje LP) ugotavljamo izboljšanje zmogljivosti, simptomi in znaki KSP so pomembno manjši ali celo izginejo, NP pa se znižajo ali celo normalizirajo. Edino zdravilo, ki ga lahko varno ukinemo brez tveganja za poslabšanje, je diuretik. Drugih zdravil ne ukinjamo. Optimizacija zdravljenja je potrebna pri bolnikih, pri katerih simptomi vztrajajo in še ne prejemajo optimalnih oz. tarčnih odmerkov zdravil (3,4). Če simptomatski bolniki prejemajo ACEI ali ARB, potrebujejo zamenjavo za ARNI in uvedbo SGLT2i, če ga še ne prejemajo.

ZDRAVLJENJE KRONIČNEGA SRČNEGA POPUŠČANJA Z OHRANJENIM IZTISNIM DELEŽEM

Razširjenost bolnikov s KSP z ohranjenim EF LP je visoka, po nekaterih predvidevanjih > 50 % med vsemi bolniki s KSP. Bolniki s KSP in ohranjenim EF so starejši, med njimi je več žensk ter imajo pogostejše AF, KLB in pridružene bolezni (10). Preden bolniku postavimo diagnozo KSP z ohranjenim iztisnim deležem, moramo izključiti nekardiološke vzroke simptomov in znakov, bolezni kopičenja (predvsem amiloidozo) in hipertrofično kardiomiopatijo zaradi možnosti vzročnega zdravljenja. Iskanje vzroka in vzročno zdravljenje ter iskanje in zdravljenje pridruženih bolezni so pri teh bolnikih ključnega pomena (3). Zelo pomembno je, da imajo bolniki urejen krvni tlak. Z učinkovitim zdravljenjem in preprečevanjem AF pomembno izboljšamo simptome KSP.

V Tabeli 10 prikazujemo zdravila, ki jih uporabljamo pri simptomatskih bolnikih s KSP z ohranjenim EF, in stopnjo priporočil (3,4).

Tabela 10. Zdravljenje KSP z ohranjenim EF z zdravili (povzeto po (3,4)).

Simptomatsko KSP EF $\geq$ 50 %				
diuretiki (I) ob hipervolemiji	SGLT2i (IIa)	ARNI (IIb)	MRA (IIb)	ARB (IIb)

Legenda: KSP – kronično srčno popuščanje, EF – iztisni delež, SGLT2i – zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2, ARNI – zaviralec angiotenzinskih receptorjev z neprilizinskim zaviralcem, MRA – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev, ARB – zaviralec angiotenzinskih receptorjev.

Diuretiki so ključna zdravila za uravnavanje volemije in izboljšanje simptomov. Zdravila izbire so diuretiki zanke, ki jih lahko kombiniramo s tiazidnimi diuretiki. Za vzdrževanje normovolemije so običajno potrebni višji odmerki.

Učinkovitost SGLT2i pri bolnikih s KSP in ohranjenim EF so ugotovili v dveh velikih kliničnih raziskavah (8,9). Spremembo stopnje priporočil pričakujemo tudi v tej skupini bolnikov. Čakanje na spremembo uradnih priporočil ne sme vplivati na uvedbo zdravljenja s SGLT2i v vsakdanji klinični praksi. Vsi bolniki s KSP z ohranjenim EF brez SB tipa 1 potrebujejo zdravljenje s SGLT2i. Odmerjanje zdravil je enostavno, saj odmerka zdravil ni potrebno titrirati in tudi hkratno zdravljenje z diuretiki zanke ni zadržek za uvedbo zdravljenja. Ob tem tudi ni razloga za ukinitve zdravljenja ob začetnem poslabšanju ledvične funkcije. Hipotenzija in hiperkalemija pri teh bolnikih nista klinično pomembni (8). Pri zdravljenju s SGLT2i je večja verjetnost glivičnih okužb sečil.

Pri zdravljenju z MRA priporočamo nadzor nad odmerki diuretikov zanke, kalija in ledvične funkcije, da bi preprečili poslabšanje ledvične funkcije in pravočasno ugotovili hiperkalemijo.

ZDRAVLJENJE PRIDRUŽENIH BOLEZNI

Pri zdravljenju bolnikov s KSP moramo biti pozorni tudi na iskanje in zdravljenje pridruženih bolezni (3,4). Diagnosticiranje in zdravljenje potekata po uveljavljenih priporočilih oziroma smernicah.

Kardiološke pridružene bolezni so: atrijska fibrilacija, prekatna tahikardija, simptomatske bradikardije, pavze in preddvorno-prekatni bloki, kronična koronarna bolezen, zožitev aortne zaklopke, puščanje mitralne in/ali trikuspidalne zaklopke, arterijska hipertenzija, možganska kap.

Nekardiološke pridružene bolezni so: SB, bolezni ščitnice (hipotiroza, hipertiroza), debelost, kaheksija, sarkopenija, slabokrvnost in pomanjkanje železa, kronična ledvična bolezen, elektrolitske motnje, pljučne bolezni (predvsem motnje dihanja med spanjem), depresija, hiperurikemija in alkoholizem.

Okužbe pri bolnikih s KSP so pogosto neposredni vzrok poslabšanja simptomov in zahtevajo sprejem v bolnišnico. Bolnikom s SP zato priporočamo cepljenje proti gripi, pnevmokokni pljučnici in covid-19 (11,12).

ZAKLJUČEK

Najpomembnejša priporočila za obravnavo bolnikov s KSP v letu 2022 so:

1. Temeljna zdravila za zdravljenje bolnikov s KSP z zmanjšanim EF LP so ARNI, če jih bolnik ne prenaša ali so kontraindicirani ACEI ali ARB, zaviralci beta, MRA in SGLT2i.
2. Vse bolnike s KSP in ohranjenim EF LP zdravimo s SGLT2i, če niso kontraindicirani.
3. Bolnikom s KSP in izboljšanim EF LP razen diuretikov ne ukinjamo temeljnih zdravil.
4. Vsi bolniki s KSP potrebujejo optimizacijo zdravljenja.
5. Bolniki s KSP potrebujejo ambulantni pregled v dveh tednih po odpustu iz bolnišnice.
6. Bolniki s KSP in pomanjkanjem železa z anemijo ali brez anemije potrebujejo zdravljenje z železovo karboksimaltozo.
7. Pri bolnikih s KSP z zmanjšanim EF LP ($EF < 35\%$) presodimo, ali so kandidati za vstavev resinhronizacijskega srčnega spodbujevalnika (CRT) ali kardioverter-defibrilatorja (ICD).
8. Bolniki s KSP potrebujejo vzročno zdravljenje KSP, če odkrijemo popravljiv vzrok.
9. Pri bolnikih s KSP sta potrebni odkrivanje in zdravljenje pridruženih bolezni.

LITERATURA

1. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH: Epidemiology of heart failure : the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895–e1032.
5. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–33.
6. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2021;23:872–81.
7. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:1883–93.
8. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; URL: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2206286>.
9. Anker SD, Butler J, Filippidis F, Ferreira JO, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–61.
10. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020;17: 559–73.
11. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza vaccination and outcome in heart failure. *Am J Cardiol* 2020;128:134–9.
12. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, et al. Clinical outcomes in patients with heart failure hospitalized with COVID-19. *JACC Heart Fail* 2021;9:65–73.

DEPRESIJA IN HIPERTENZIJA

DEPRESSION AND HYPERTENSION

JANA BRGULJAN HITIJ

IZVLEČEK

Etiologija hipertenzije ni dobro raziskana in kaže številne oblike. Skupaj z depresijo zavzemata velik delež kroničnih bolezni v svetovni populaciji. Medsebojno povezavo so do sedaj slabše raziskali. Odkrili so več možnih mehanizmov, ki ju povezujejo. V prispevku predstavljamo več raziskav, v katerih potrjujejo njihovo medsebojno povezavo. V praksi je pomembno, da ne spregledamo pojavnosti depresije pri bolniku s hipertenzijo, še bolj pomembno pa je, da pri bolniku, ki se zdravi zaradi depresije in smo osredotočeni na njeno zdravljenje, ne spregledamo hipertenzije in jo začnemo pravočasno zdraviti.

Ključne besede: hipertenzija, depresija, zdravljenje.

ABSTRACT

The etiology of hypertension has several faces. The cause of primary hypertension is multifactorial in nature. Together with depression they present a large portion of noncommunicable diseases worldwide. There are known several common possible pathophysiological mechanisms, but still missing complete explanation of its connection. We are describing few studies which showed connection of these two diseases. In our daily practice it is important to pay attention to possible occurrence of depression in our hypertensive patient and moreover occurrence of hypertension in a patient who is treated for depression.

Keywords: hypertension, depression, treatment.

UVOD

Etiologija hipertenzije ni dobro raziskana in kaže številne oblike. Gre za bolezen, ki je etiološko zelo raznolika (1). Približno 30–60 % k pojavi prispeva genetika (2), preostanek pa različni dejavniki, ki niso najbolje raziskani in so zelo raznoliki, a jih poznamo vedno več. Znana je povezanost med srčno-žilnimi dogodki in mentalnim stresom, slabše pa je raziskana povezava med hipertenzijo in duševnim stresom. Raziskave kažejo različne rezultate.

Evalvacija podatkov »National Health Insurance« je pokazala, da imajo ljudje s hipertenzijo večjo pojavnost depresije. V nasprotju s tem so Hildrum in sodelavci na osnovi večje longitudinalne raziskave ugotovili, da samoporočanje depresije in hipertenzije v 11- do 22-letnem sledenju bolnikov ni povezano z večjo pojavnostjo hipertenzije (3).

Zato so bili dobrodošli podatki, ki so jih pred kratkim objavili Fang in sodelavci na osnovi raziskave National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) v letih 2007–2018. V raziskavo so vključili 28.532 oseb, ki so jih opredelili v več skupin glede na stopnjo depresivnih simptomov: »none or minimum«, »mild«, »moderate« in »moderately severe or severe« (slov. »brez simptomov ali minimalni«, »blagi«, »zmerni« in »zmerno resni ali resni«) na osnovi odgovorov v vprašalniku Patient Health Questionnaire ter jih povezali s pojavnostjo, zavedanjem in zdravljenjem arterijske hipertenzije. Hipertenzijo so opredelili na osnovi anamneze, izmerjenega krvnega tlaka in jemanja antihipertenzivnih zdravil. Seveda ima kot vsaka velika raziskava tudi ta določene pomanjkljivosti. Hipertenzije niso ocenili samo na osnovi opravljenih meritev krvnega tlaka, pač pa tudi na osnovi samoporočanja. Kljub vsemu je bil zaključek raziskave pomemben, saj je prikazal, da obstaja medsebojna povezava. Hujši simptomi depresije so bili povezani z večjima pojavnostjo in zavedanjem AH in ne z boljšo urejenostjo krvnega tlaka (4).

DEFINICIJA DEPRESIJE

Simptomi depresije so lahko nespecifični in se lahko občasno prekrivajo tudi s posameznikovo osebnostjo in njegovim obnašanjem. Velika depresivna motnja (*angl.* major depressive disorder, MDD), znana tudi kot klinična depresija, velika depresija, unipolarna depresija ali unipolarna motnja ali ponavljajoča se depresija v primeru ponavljajočih se epizod, je duševna motnja oseb, za katero je značilna prodorna in vztrajna potlačenost, ki jo spremljata nizka samozavest in izguba zanimanja ali veselja do običajno prijetnih dejavnosti. Pogosto za sindrom uporabljamo izraz »depresija«, ki lahko pomeni tudi druge razpoloženske motnje ali preprosto slabo voljo. Velika depresivna motnja je stanje, zaradi katerega je prizadeta oseba nemočna, ter negativno vpliva na osebo, njeno družino, na čas na delu ali v šoli, spanje, prehranjevalne navade in splošno zdravstveno stanje.

Sindromi depresije so nespecifični. Navadno ljudje nimajo občutka zadovoljstva, imajo težave s spanjem, socialnimi stiki, spolnim poželenjem, prehranskimi navadami in kognitivnimi funkcijami (5).

PATOHISTOLOŠKI MEHANIZMI POVEZAVE MED DEPRESIJO IN HIPERTENZIJO

Krvni tlak je odvisen razmerja med perifernim uporom in minutnim volumnom srca in se zato lahko ob spremembi katere koli komponente pomembno spreminja. Mehanizmi povezave so kompleksni in še niso pojasnjeni. Odkrili so že več možnih mehanizmov, kot so debelost, metabolni sindrom, zmanjšana inzulinska rezistenca, nižja raven homocisteina, prisotnost proinflammatoryh citokinov, endotelna disfunkcija in drugi (5).

DEPRESIJA, HIPERTENZIJA IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

V veliki prospektivni raziskavi Prospective Urban Rural Epidemiological Study (PURE) so preučevali 145.862 preiskovancev iz 51 centrov iz 21 držav. 61.235 (58 %) so bile ženske, povprečna starost pa je bila 50,05 leta (SD 9,7 leta). Od vseh vključenih je 15.983 (11 %) poročalo o simptomih depresije in so imeli ob tem večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, zlasti v mestnih področjih (6, 7).

Podatki longitudinalne raziskave Whitehall II Study, ki je potekala v letih 1985–2009 in je vključevala 6889 moških in 3413 žensk, kažejo, da se tveganje hipertenzije s pojavom depresije povečuje in se bolj izrazi v starejših letih (8).

Bucciarelli s kolegi so povzeli povezavo depresije in srčno-žilnih bolezni pri ženskah. Opisali so razlike v spolu v povezavi z genetiko in spolnimi hormoni, ki so odgovorni za različno patofiziologijo in klinično izražanje srčno-žilnih bolezni pri ženskah (4).

Drugo pomembno raziskavo (PREDIMED-Plus) so izvedli v Španiji in je pokazala povezavo med srčno-žilnim tveganjem in depresijo pri odraslih v starosti 55–75 let z metabolnim sindromom. Opazovali so povezavo med srčno-žilnim tveganjem in depresijo na začetku opazovanja (n = 6545) in po dveh letih sledenja (n = 4566). Preiskovanci so bili razdeljeni glede na oceno srčno-žilnega tveganja po Framinghamskem točkovniku v tri skupine, tj. skupino z nizkim tveganjem, skupino s srednjim tveganjem in skupino z visokim tveganjem. Za oceno simptomov depresije so na začetku opazovanja in po dveh letih uporabili vprašalnik Beck Depression Inventory-II (BDI-II). Ženske z visokim tveganjem so imele več depresije. Izboljšanje srčno-žilnega zdravja bi lahko doprineslo k zmanjšanju pojavnosti depresije (9).

ZAKLJUČEK, POMEMBEN ZA KLINIČNO DELO

Podatki iz literature kažejo na povezavo med depresijo in hipertenzijo (10–12). Možno je, da obstajajo skupni patofiziološki mehanizmi ali da si delita skupne dejavnike tveganja, saj lahko obe stanji prispevata k pojavu depresije. Mehanizmi nastanka hipertenzije niso jasni, ampak kompleksni. Pomemben mehanizem bi lahko bili vnetni procesi in imunski odgovor, ob tem pa tudi sprememba življenjskih navad, povezanih z depresijo (5).

Pomembno je, da smo pri bolnikih s hipertenzijo pozorni na morebitni pojav depresije in da pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi depresije, ne spregledamo možnega pojava hipertenzije in ne zamudimo z njenim zdravljenjem. S tem bi lahko doprinesli k boljšemu obvladanju dveh pomembnih in pogostih kroničnih bolezni, kot sta hipertenzija in depresija (11, 12).

LITERATURA

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet* 2021;398:249–61.
2. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*. 1995 Dec;26(6 Pt 1):919–24. doi: 10.1161/01.hyp.26.6.919. PMID: 7490149.
3. Michal M, Wiltink J, Lackner K, Wild PS, Zwiener I, Blettner M, et al. Association of hypertension with depression in the community: results from the Gutenberg Health Study. *J Hypertens*. 2013 May;31(5):893–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f5768. PMID: 23449018.
4. Fang J, Zhang Z, Greenlund KJ. Association of depressive symptoms and hypertension prevalence, awareness, treatment and control among USA adults. *J Hypertens* 2022;40:1658–65.
5. Shao M, Lin X, Jiang D, Tian H, Xu Y, Wang L, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res* 2020;285:112802.
6. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, Bangdiwala S, Rosengren A, Gupta R, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle and High-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. 2020 Oct 1;77(10):1052–1063. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1351. PMID: 32520341; PMCID: PMC7287938.
7. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):795–808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2. Epub 2019 Sep 3. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):784. PMID: 31492503; PMCID: PMC8006904.
8. Nabi H, Chastang JF, Lefèvre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot MG, Shipley MJ, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):710–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164061. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21339474; PMCID: PMC3065997.
9. Martín-Peláez S, Serra-Majem L, Cano-Ibáñez N, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, et al. Contribution of cardio-vascular risk factors to depressive status in the PREDIMED-PLUS Trial. A cross-sectional and a 2-year longitudinal study. *PLoS One*. 2022 Apr 13;17(4):e0265079. doi: 10.1371/journal.pone.0265079. PMID: 35417452; PMCID: PMC9007355.
10. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365–72.
11. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295–302.
12. Brguljan-Hitij J. Association of depressive symptoms and hypertension prevalence, awareness, treatment. *J Hypertens* 2022;40:1655–7.

PREPOZNAVNA SEPSE IN PRISTOP K ZDRAVLJENJU

RECOGNITION AND MANAGEMENT OF SEPSIS

JERNEJ BERDEN

IZVLEČEK

Sepsa in septični šok sta bolezenski stanji z visoko smrtnostjo. Zgodnje prepoznanje je težko in pozno. Glede na zadnje smernice je za postavitev diagnoze sepsa potrebna okvara organov, do katere pride zaradi neustreznega imunskega odziva posameznika na okužbo. Ob pomanjkanju specifičnih kazalnikov prepoznavna sepsa temelji na kliničnih in laboratorijskih merilih. Hemodinamska stabilizacija in pravočasno protimikrobno zdravljenje sta ključna ukrepa pri obravnavi bolnikov s sepsa in septičnim šokom. Ustrezno in hitro nadomeščanje tekočine, zgodnja uporaba vazopresornih zdravil in empirično anti-biotično zdravljenje, s katerim pričnemo v prvi uri, pomembno vplivajo na izid bolezni.

Ključne besede: sepsa, septični šok, smernice.

ABSTRACT

Sepsis and septic shock are medical conditions with a high mortality rate. Early recognition is often problematic and late. Recent guidelines defined sepsis as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Due to lack of specific markers, clinical and laboratory tests are required for the diagnosis of sepsis. For patients with sepsis and septic shock therapeutic priorities are hemodynamic stabilization and timely antimicrobial therapy. Fluid resuscitation, early vasopressor therapy and empirical antibiotic therapy in the first hour after patient presentation have an important impact on patient outcome.

Keywords: sepsis, septic shock, guidelines.

UVOD

Sepsa je eden glavnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Približno 30 milijonov ljudi na leto se v bolnišnicah po svetu zdravi zaradi sepsa, okrog 6 milijonov jih umre, sepsa pa tako predstavlja tudi veliko finančno breme za zdravstvene sisteme. V Sloveniji na leto zdravimo približno 2000 bolnikov s sepsa in septičnim šokom. Umrljivost je visoka, od 10 % pri sepsi z lažjim potekom do več kot 50 % pri bolnikih s septičnim šokom. Kljub temu je osveščenost javnosti še vedno relativno nizka, prepoznavna bolnika s sepsa v zdravstvenih domovih in bolnišnicah pa ostaja izziv. V nasprotju z drugimi življenje ogrožajočimi stanji, kot sta srčni infarkt in možganska kap, pri sepsi ni tako specifičnih simptomov in znakov,

zato prihaja do zamud pri preiskavah in terapevtskih ukrepih, kar vodi v slabši izid zdravljenja. V zadnjih letih smo vložili veliko truda v osveščanje laikov, ustrezno opredelitev bolezenskega stanja, razvoj tako imenovanih svežnjev ukrepanja in zagotavljanje ustreznega izobraževanja strokovne javnosti.

OPREDELITEV SEPSE

Sepsa je klinični sindrom s prepletom fizioloških, patofizioloških in biokemijskih sprememb, ki nastopijo kot odgovor gostitelja na okužbo. Resnost bolezenskega stanja sega od povsem blage oblike do težkega poteka s septičnim šokom, večorgansko odpovedjo in smrtjo. Do prve poenotene opredelitve sepse je prišlo leta 1992 v okviru Ameriškega združenja za intenzivno medicino, ko je bila definirana kot kombinacija verjetne okužbe in sistemskega vnetnega odziva nanjo (*angl.* systemic inflammatory response syndrome, SIRS), z vsaj dvema od štirih meril:

- telesna temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ ali $> 38,3^{\circ}\text{C}$;
- srčni utrip > 90 utripov na minuto;
- frekvenca dihanja > 20 vdihov na minuto;
- število levkocitov $< 4 \times 10^9/\text{l}$ ali $> 12 \times 10^9/\text{l}$.

Združenje je hudo sepo opredelilo kot sepo z odpovedjo organov in septični šok kot hudo sepo z vztrajajočo hipotenzijo kljub ustreznemu nadomeščanju tekočine. Kmalu je postalo jasno, da je uporaba meril SIRS premalo občutljiva in specifična za opredelitev sepse, saj ni tako malo bolnikov, ki izpolnjujejo vsaj dve merili, a so brez okužbe, in bolnikov, ki imajo življenje ogrožajočo okužbo, pa ne izpolnjujejo meril za SIRS.

Leta 2016 je tako prišlo do spremembe definicije sepse (Third International Consensus Taskforce – Sepsis-3), v kateri merila SIRS nimajo več svojega mesta, prav tako huda sepsa ni več ločena kategorija, saj je vsaka sepsa huda bolezen. Sepsa je po novem opredeljena kot *življenje ogrožajoče stanje z motnjo v delovanju posameznih organov, do katerega pride zaradi neustreznega odziva gostitelja na okužbo*. Za oceno stopnje okvare organov so predlagali točkovni sistem SOFA (*angl.* Sequential Organ Failure Assessment), s katerim ovrednotimo dihalno in cirkulatorno odpoved, okvaro osrednjega živčnega sistema, jeter, ledvic in hemostaze (Tabela 1).

Tabela 1. Točkovni sistem SOFA (*angl.* Sequential Organ Failure Assessment score).

	0	1	2	3	4
Dihala PaO ₂ /FiO ₂ (kPa)	$\geq 53,3$	$< 53,3$	< 40	$< 26,7^*$	$< 13,3^*$
Hemostaza trombociti ($\times 10^9/\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Jetra bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	20	20–32	33–101	102–204	> 204
Srčno-žilni sistem MAP (mmHg) Zdravljenje s kateholami ($\mu\text{g/kg/min}$)**	MAP ≥ 70	MAP < 70	dopamin < 5 ali dobutamin (ne glede na odmerek)	dopamin 5–15 noradrenalin $\leq 0,1$ adrenalin $\leq 0,1$	dopamin > 15 noradrenalin $> 0,1$ adrenalin $> 0,1$
Osrednji živčni sistem GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Ledvice kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) količina urina (ml/dan)	< 110	110–170	171–299	300–400 < 500	> 400 < 200

Legenda: PaO₂ – delni tlak kisika v arterijski krvi, FiO₂ – odstotek kisika v vdihani plinski mešanici, MAP – srednji arterijski tlak, GCS – Glasgowska lestvica kome, * – bolnik na umetnem predihavanju, ** kateholamini v odmerku $\mu\text{g/kg/min}$ najmanj 1 uro

Če se ob sumu na okužbo število točk SOFA poveča 2 in več, bolezen po definiciji ustreza sepsi. Izračun je uporaben predvsem za intenzivne oddelke in je pogosto zamuden, predvsem na račun čakanja na izvide posameznih laboratorijskih kazalnikov. Zato je bil kot opozorilno orodje za prepoznavo septičnega bolnika predlagan točkovnik qSOFA (*angl.* Quick-SOFA), ki obsega le tri klinična merila, od katerih vsak prinese 1 točko: motena zavest, sistolni krvni tlak ≤ 100 mmHg in frekvenca dihanja ≥ 22 vdihov na minuto. Izpolnjevanje dveh meril ali več ob sumu na okužbo pomeni ogroženega bolnika, ki potrebuje ustrezen nadzor, usmerjeno diagnosticiranje in intenzivirane terapevtske ukrepe. V potrditvenih raziskavah se je sicer izkazalo, da točkovnik qSOFA približno enako dobro napove bolnišnično smrtnost kot SOFA, a je za prepoznavo septičnega bolnika premalo občutljiv (53–70 %), zato so v zadnjih smernicah s konca lanskega leta njegovo uporabo kot edinega diagnostičnega orodja odsvetovali.

Najnovejša definicija septični šok opredeljuje kot sepsa s hipotenzijo (sistolni krvni tlak < 100 mmHg), ki se ne odziva na tekočinsko nadomeščanje. Za vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka ≥ 65 mmHg so potrebni vazopresorji, vrednost serumskega laktata pa presega 2 mmol/l.

KLINIČNE IN LABORATORIJSKE ZNAČILNOSTI SEPSA

Klinična slika

Sepsa je sistemska bolezen, na katero posumimo pri bolnikih, pri katerih poleg simptomov in znakov okužbe ugotavljamo tudi različne klinične znake odpovedovanja organov. Pomemben del začetne obravnave bolnika, ki nas lahko pravilno usmeri k nadaljnjim diagnostičnim in terapevtskim ukrepom, je anamneza ali heteroanamneza. Najpogostejši izvor okužbe, ki povzroči sepsa, je pljučnica v približno 35 %, sledijo okužbe sečil v 25 % in okužbe v trebuhu ali mali medenici v 20 %, v preostalih primerih pa primarna bakteriemija, okužbe kože in žilnih vsadkov. Začetni simptomi so pogosto nespecifični in vključujejo slabo počutje, vročino z mrzlico ali brez mrzlice, tahikardijo in tahipnejo. Bolniki so pogosto zmedeni, lahko tudi somnolentni ali celo komatozni. Navajajo lahko glavobol, bolečine v mišicah, bruhanje in drisko. Predvsem pri starejših in imunsko oslabilih bolnikih, ki ne razvijejo ustreznega vnetnega odziva na okužbo, se lahko telesna temperatura zniža pod normalno vrednost, kar je celo povezano z večjo umrljivostjo bolnikov. Pozorni moramo biti na kožne spremembe, ki nas lahko usmerijo na vir okužbe (celulitis, lividna koža pri nekrotizirajočem fasciitisu) ali na povzročitelja bolezni (petehialen izpuščaj ali purpura pri meningokokni sepsi, eritematozen izpuščaj pri stafilokoknem ali streptokoknem sindromu toksičnega šoka). Koža je zaradi prizadetosti mikrocirkulacije in uporabe vazopresorjev pogosto marmorirana, obseg marmoriranosti kože oziroma t. i. »mottling score« v predelu kolen pa je pomemben napovedni dejavnik 14-dnevne umrljivosti bolnikov.

Spremembe v delovanju srčno-žilnega sistema so pogosto ključni dejavnik v poteku sepsa. Bolniki povečano potrebujejo po višjem minutnem volumnu v začetnem poteku bolezni lahko kompenzirajo s povišano srčno frekvenco, razen v primeru, da se zdravijo z blokatorji receptorjev beta. Sistemska žilna upornost je pri septičnih bolnikih močno znižana, zgodnji znak je nizek diastolični tlak, ki mu v nadaljnjem poteku sledi hipotenzija. Ta se pogosto ne odziva na terapevtske ukrepe in je posledica relativne hipovolemije zaradi vazodilatacije in dejanske izgube tekočin v tretji prostor zaradi povečane prepustnosti žil ob sistemskem vnetnem odgovoru. Ugotavljamo lahko tudi oslABLJENO krčljivost srčne mišice, ki jo pogosto spremljajo povišane vrednosti troponina, kar opredelimo kot septično kardiomiopatijo.

Dihalna odpoved, ki je predvsem v ospredju pri bolnikih s pljučnico, je lahko prisotna tudi v sklopu sepsi pridruženega sindroma akutne dihalne stiske (*angl.* acute respiratory distress syndrome, ARDS). V zgodnjem poteku sepse bolniki pogosto hiperventilirajo, nepojasnjena respiratorna alkalozna z zoženo zavestjo pa je pogosto edini začetni znak sepse, hiperventilacija pa je tudi kompenzatorni mehanizem laktacidoze ob septičnem šoku. Zaradi utrujenosti dihalnih mišic pogosto sledita hiperkapnija in hipoksemija s potrebo po mehanskem predihavanju.

Sepsa je po drugi strani vodilni vzrok akutne ledvične odpovedi pri kritično bolnih, ki se kaže z oligurijo in povišanimi vrednostmi ledvičnih retentov. Povezana je z večjo umrljivostjo bolnikov, v primeru ozdravitve pa se praviloma popravi. Težko potekajoča sepsa pogosto prizadene prebavila, najpogosteje s sliko paralitičnega ileusa, zaradi edema črevesne stene in uporabe visokih odmerkov vazopresorjev pa lahko pride do ishemije črevesa z gangreno in predrtjem.

Koagulopatija je prav tako pogost spremljevalec sepse s spektrom sprememb od trombocitopenije, preko subklinične aktivacije koagulacijske kaskade do polno razvite nenadzorovane sistemske diseminirane znotrajžilne koagulacije (DIK) s tvorbo ogromnih količin tromбина in fibrinskih depozitov v mikrocirkulaciji, kar vodi v porabnostno trombocitopenijo in pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi. DIK je eden pomembnejših mehanizmov v patogenezi večorganske odpovedi.

Diagnostične preiskave

Zlati standard za potrditev bakterijske okužbe, ki je povzročila sepsa, je pozitivna hemokultura, kar uspemo dokazati le v 20–30 % primerov, poleg tega pa do pozitivnega izvida lahko mine 2–3 dni. Zato si v praksi pomagamo s kombinacijo laboratorijskih preiskav, na podlagi katerih lahko do določene mere potrdimo ali ovržemo klinični sum na sepsa. Do danes se je prokalcitonin (PCT) izkazal kot najuporabnejši laboratorijski kazalnik pri diagnosticiranju sepse. PCT je propeptid kalcitonina, ki ga proizvajajo celice C ščitnice. Pri zdravih osebah so vrednosti PCT nizke ($< 0,01 \mu\text{g/l}$), pri bolnikih s sepsa pa se lahko povečajo tudi do več $100 \mu\text{g/l}$. Pri sepsi, povzročeni s po Gramu negativnimi bakterijami, so vrednosti načeloma višje. Čeprav je PCT kot diagnostični test daleč od idealnega, je njegova občutljivost za dokazovanje sepse 77 %, specifičnost 79 %, površina pod krivuljo ROC pa 0,85, kar je kljub vsemu precej bolje od vseh danes rutinsko uporabljenih testov. Splošno sprejete razmejitevne vrednosti ni, a vrednost PCT $< 0,5 \mu\text{g/l}$ bakterijsko okužbo z veliko verjetnostjo izključuje, sepsa pa je bolj verjetna pri vrednosti $> 2 \mu\text{g/l}$. Spremljanje vrednosti PCT nam pomaga tudi pri oceni uspešnosti zdravljenja in odločanju o trajanju protimikrobnega zdravljenja.

Med ostalimi laboratorijskimi kazalniki vnetja vedno opravimo celotno krvno sliko, določimo koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) in v primerih, ko se odločimo za adjuvantno zdravljenje z metodami zunajtelesnega odstranjevanja vnetnih mediatorjev, tudi citokin interleukin 6 (IL-6). CRP je reaktant akutne faze in nastaja v jetrih pod vplivom vnetnih citokinov. Njegova koncentracija začne naraščati 6–12 ur po okužbi in doseže vrh v 2–3 dneh, zato je v zgodnjem poteku sepse vrednost CRP lahko še nizka.

Pri bolnikih, pri katerih sumimo na sepsa, v zadnjih smernicah priporočajo določitev laktata v sklopu enournega svežnja ukrepov, povišane vrednosti pa nudijo dodatno verjetnost pravilne diagnoze. Priporoča se tudi nadaljnje serijsko merjenje vrednosti laktata kot pomoč pri terapevtskem vodenju bolnika s ciljem zniževanja in postopne normalizacije vrednosti laktata.

Dodatne laboratorijske preiskave naročamo, da bi opredelili okvare organov (glej zgoraj), glede na klinično sliko pa naročamo tudi usmerjene preiskave, npr. troponin, mioglobin, razširjene teste koagulacije s fibrinogenom, haptoglobinom, holestatske in pankreatične encime itd.

Povzročitelja okužbe skušamo z odvzemom ustreznega mikrobiološkega materiala vedno osamiti tudi iz mesta, ki je najverjetnejši vir okužbe (sputum, aspirat, urin, brisi, punkcije ...). Bakteriološki dokaz sepe je najbolj zanesljiv, ko dokažemo istega povzročitelja v kužnini primarnega mesta okužbe in v hemokulturi.

PRISTOP K ZDRAVLJENJU SEPE IN SEPTIČNEGA ŠOKA

Sepa in septični šok sta nujni stanji, ki potrebujeta takojšnje ukrepanje. Cilj je čimprejšnja hemodinamska stabilizacija bolnika z nadomeščanjem primanjkljaja tekočine, vzpostavitev zadostne perfuzije tkiv in organov ter čimprejšnjim začetkom izkustvenega protimikrobnega zdravljenja.

V najnovejših smernicah s konca leta 2021 priporočajo, da septičnim bolnikom z znaki hipoperfuzije (hipotenzija, oligurija, slaba periferna perfuzija, motnja zavesti) in bolnikom v septičnem šoku v prvih treh urah po stiku z zdravstvenim sistemom nadomeščamo vsaj 30 ml/kg telesne mase balansiranih kristaloidov ali 0,9 % fiziološke raztopine. Ob potrebi po bistveno večjem nadomeščanju tekočine lahko uporabimo raztopino humanih albuminov. Uporabo kolooidov zaradi slabšega izida odsvetujemo.

V kolikor kljub ustreznemu nadomeščanju tekočine ne uspemo zagotoviti vsaj 65 mmHg srednjega arterijskega tlaka, je potrebno uvesti vazopresorno terapijo. Zdravilo prvega izbora je noradrenalin, ki ga lahko apliciramo tudi preko perifernega kanala, v kolikor bolniki nimajo CVK in ga titriramo glede na učinek. Če kljub višjim vrednostim noradrenalina ($> 0,5 \mu\text{g/kg/min}$) ne dosegamo ciljnega arterijskega tlaka, dodamo vazopresin (v odmerku do $0,04 \text{ U/min}$) in kot zdravilo tretjega reda tudi adrenalin ali dobutamin, v kolikor sklepamo na znižan iztisni delež levega prekata, ki prispeva k vztrajajoči hipoperfuziji. V primeru visokih odmerkov vazopresorjev je smiselna uporaba kortikosteroidov, večinoma uporabimo hidrokortizon v dnevnem odmerku 200–300 mg. Učinkovitost hemodinamičnih ukrepov in izboljšanje perfuzije ocenjujemo s serijskim merjenjem laktata, priporočajo tudi ocenjevanje kapilarnega povratka.

Sepso in septični šok pogosto spremlja hipoksična dihalna odpoved, kjer je nujno poskrbeti za zadostno oksigenacijo. Visokopretočna ventilacija s kisikom preko binazalnega nastavka se je izkazala za bolj učinkovito od neinvazivne ventilacije. V primeru poglobljanja dihalne odpovedi, motnje zavesti ali septičnega šoka s hudo metabolno acidozo pa je bolnika večinoma potrebno intubirati in mehansko ventilirati.

Pri zdravljenju sepe in septičnega šoka je ključna takojšnja aplikacija širokospektralnega antibiotika, idealno znotraj 1 ure od začetka obravnave. Enako velja tudi, če se zdi sepsa zelo verjetna in je bolnik šokiran. V kolikor bolnik ni šokiran in so možne alternativne diagnoze, smernice priporočajo usmerjene klinične, laboratorijske in slikovne preiskave, s katerimi skušamo opredeliti ali gre za infekcijski ali ne-infekcijski vzrok akutne bolezni. V kolikor sum na sepsa ostaja, je potrebno s protimikrobno terapijo začeti znotraj 3 ur (slika 1).

Začetek antibiotičnega zdravljenja

	Šok je prisoten	Bolnik ni šokiran
Sepsa je dokazana ali zelo verjetna	☒ Bolnik naj prejme širokospektralni antibiotik takoj , oz. znotraj 1 ure od prepoznave sepse	
Sepsa je možna	☒ Bolnik naj prejme širokospektralni antibiotik takoj , oz. znotraj 1 ure od prepoznave sepse	☒ Hitra opredelitev* ali gre za infekcijski ali neinfekcijski vzrok akutne bolezni ☒ Bolnik naj prejme antibiotik znotraj 3 ur , če sum na sepo ostaja.

Slika 1. Priporočila za začetek antibiotičnega zdravljenja. *Hitra opredelitev zajema anamnezo in klinični pregled, preiskave za potrditev infekcijskih in ne-infekcijskih vzrokov akutne bolezni in takojšnje zdravljenje bolezenskih stanj, ki sepo posnemajo. Če je le mogoče, je potrebno sum na sepo potrditi v 3 urah od bolnikovega prihoda, da pravočasno pričnemo z antibiotičnim zdravljenjem.

Če je le možno, je priporočljivo pred začetkom protimikrobnega zdravljenja odvzeti kužnine, vendar v ta namen z antibiotikom nikakor ne smemo odlašati, saj vsaka zamujena ura brez antibiotika pomeni 4% višjo smrtnost. Izbor empirične antibiotične terapije za zdravljenje sepse presega namen tega poglavja.

Bolniki, ki kljub začetni oskrbi ostajajo hemodinamsko nestabilni ali so šokirani, potrebujejo zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo (EIT). Smernice priporočajo zgodnjo namestitev v EIT, najbolje znotraj 6 ur. Vsaka dodatna ura izven EIT pomeni 1,5% višje tveganje za slab izhod.

ZAKLJUČEK

Sepsa je življenje ogrožajoče stanje ob okužbi, ki se kaže z odpovedovanjem organov. Klinična slika je pogosto nespecifična, zato sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled, v pomoč pa so tudi laboratorijske preiskave na čelu z vnetnimi parametri in krvno sliko, izračun točkovnika SOFA in meritev laktata. Med terapevtskimi ukrepi so ključni nadomeščanje tekočine, pravočasna uporaba vazopresornih zdravil za zagotovitev zadostne perfuzije organov in čimprejšnji začetek protimikrobnega zdravljenja. Bolniki pogosto potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Kljub ustreznemu ukrepanju ostaja smrtnost bolnikov visoka.

LITERATURA

1. Kerrigan SW, Martin-Loeches I. Public awareness of sepsis is still poor: we need to do more. *Intensive Care Med* 2018; 44:1771–3.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
4. Levy MM, Evans EL, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925–8.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49:e1063–e1143.
6. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 2017;50:956–8.
7. Fernando SM, Rochweg B, Reardon PM, Thavorn K, Seely AJE, Perry JJ, et al. Emergency Department disposition decisions and associated mortality and costs in ICU patients with suspected infection. *Crit Care* 2018;22:172–82.

OŽIVLJANJE Z ZUNAJTELESNIM KRVNIM OBTOKOM

EXTRACORPOREAL CIRCULATION ASSISTED RESUSCITATION

TOMAŽ GOSLAR

IZVLEČEK

Kljub napredku medicine je umrljivost bolnikov s srčnim zastojem še vedno visoka. Oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom omogoča preživetje izbrani populaciji bolnikov, pri katerih s konvencionalnim oživljanjem ne uspemo vzpostaviti spontane hemodinamsko učinkovite srčne akcije. Zunajtelesni krvni obtok med oživljanjem vstavimo preko perifernih žil in omogoča izmenjavo plinov ter prekrvitev organov, dokler ne uspemo ugotoviti vzroka srčnega zastoja in ga vzročno zdraviti. Oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom je lahko uspešno pri bolnikih: i) ki so mlajši, ii) z ventrikularno fibrilacijo ali tahikardijo kot začetnim ritmom, iii) z zastojem pred pričami, iv) pri katerih so očividci izvajali zunanjo masažo srca, v) pri katerih srčni zastoj ni posledica poškodbe in nimajo pomembnih pridruženih bolezni. Uspešnost oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom je najboljše, če ga uvedemo v eni uri po kolapsu. Za pravočasen transport bolnika s srčnim zastojem v bolnišnico, ki ponuja možnost oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom je nujna sprememba strategije zdravljenja srčnega zastoja na terenu. Pri izbrani populaciji bolnikov moramo že na začetku oživljanja na višji ravni pomisliti na možnost oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom, se izogniti nepomembnim in časovno zamudnim posegom ter se že ob prihodu na kraj srčnega zastoja pripravi na možnost transporta in po 10 minutah neuspešnega oživljanja obvestiti bolnišnico.

Ključne besede: srčni zastoj, oživljanje, zunajtelesni krvni obtok.

ABSTRACT

Despite advances in medicine, the mortality of patients with cardiac arrest remains high. Cardiopulmonary resuscitation assisted by extracorporeal membrane oxygenation offers a chance of survival to selected patients in whom conventional resuscitation efforts fail to restore spontaneous circulation. Extracorporeal membrane oxygenation assisted cardiopulmonary resuscitation is introduced through peripheral vessels and provides gas exchange and organ perfusion until the cause of cardiac arrest is identified and treated. Extracorporeal membrane oxygenation in the setting of cardiopulmonary resuscitation may be successful in patients who are young, have a shockable initial rhythm (ventricular fibrillation or ventricular tachycardia), have witnessed cardiac arrest, have received lay cardiopulmonary resuscitation, in whom the cardiac arrest is not traumatic in origin, and who do not have serious comorbidities. The

results of extracorporeal membrane oxygenation assisted cardiopulmonary resuscitation are best when initiated within one hour of collapse. For timely transport to the hospital with extracorporeal membrane oxygenation assisted cardiopulmonary resuscitation capability a change in resuscitation approach on scene is critical. Since the onset of advanced cardiac life support unsuccessful resuscitation must be anticipated and the possibility of extracorporeal membrane oxygenation assisted cardiopulmonary resuscitation considered as a rescue strategy in selected patients who might benefit. From the time of arrival at the scene of cardiac arrest, the emergency team should avoid unnecessary time-consuming procedures, begin preparations for early transport, and alert the hospital after 10 minutes of unsuccessful resuscitation.

Keywords: cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, extracorporeal membrane oxygenation.

UVOD

Srčni zastoj je stanje sistemske hipoperfuzije, ki hitro vodi v hudo okvaro organov in smrt. Pri tretjini bolnikov je prvi ritem ob prihodu urgentne ekipe ventrikularna tahikardija oziroma fibrilacija, ki imata boljše napoved izida in sta pri odraslih večinoma posledica infarkta srčne mišice. S takojšnjim pričetkom oživljanja (stisi prsnega koša, zgodnja defibrilacija, vazoaktivna zdravila) 8 % bolnikov srčni zastoj preživi brez hujših nevroloških posledic (1). Kljub velikemu trudu, ki ga zdravstveni sistem in javnost vlagata v ozaveščanje, prepoznavo in zdravljenje srčnega zastoja, je smrtnost še vedno visoka in se v zadnjih desetletjih ni bistveno zmanjšala. Tudi ob takojšnji prepoznavi srčnega zastoja in hitremu ter pravilnemu ukrepanju pri 50–60 % bolnikov ne uspemo vzpostaviti hemodinamsko učinkovite akcije, kar imenujemo refraktarni srčni zastoj (2–4).

Z zunajtelesno membransko oksigenacijo (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) med oživljanjem (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation assisted cardiopulmonary resuscitation, ECPR) vzdržujemo prekrvitev možganov in preostalih organov ter pridobimo čas za vzročno zdravljenje srčnega zastoja. Prvič so oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom opisali že pred več kot 40 leti (3), danes pa je metoda dostopna v številnih centrih po svetu. Zaključili so tudi dve randomizirani raziskavi o uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka med oživljanjem.

ZUNAJTELESNI KRVNI OBROK MED SRČNIM ZASTOJEM

Med srčnim zastojem s stisi prsnega koša uspemo zagotoviti do 25 % minutnega volumna srca, zato se ob vztrajajoči hipoperfuziji nadaljuje okvara organov. Zunajtelesni krvni obrok med oživljanjem vstavimo preko perifernih žil, običajno femoralne vene in arterije. Preko venske kanile črpamo kri iz telesa ter jo preko črpalke potiskamo preko membrane oksigenatorja. Na membrani oksigenatorja prihaja do izmenjave plinov, iz krvi se odstrani ogljikov dioksid, kri pa se obogati s kisikom. Iz oksigenatorja se oksigenirana kri vrača v femoralno arterijo. Črpalka lahko ustvari pretoke tudi več kot 5 litrov v minuti, kar v celoti nadomesti minutni volumen srca (3).

Zunajtelesna membranska oksigenacija med srčnim zastojem tako skrbi za izmenjavo plinov in prekrvitev organov ter zaustavi proces okvare in odmiranja organov. S tem si kupimo čas za diagnosticiranje in zdravljenje srčnega zastoja.

Postopek kanulacije in zagona zunajtelesnega krvnega obtoka najbolj varno izvedemo v kate-trskem laboratoriju ob diaskopski kontroli. Uvajanje kanil brez diaskopske kontrole je bolj počasno, povezano s pogostejšimi zapleti in nezmožnostjo zagona zunajtelesnega krvnega

obtoka. Katetrski laboratorij je najbolj primerno mesto tudi zaradi nadaljnega invazivnega srčnega diagnosticiranja, saj je ishemična bolezen srca v kar 85 % razlog srčnega zastoja z začetnim ritmom ventrikularne fibrilacije (3).

DOKAZI O UČINKOVITOSTI OŽIVLJANJA Z ZUNAJTELESNIM KRVNIM OBTOKOM

V primeru konvencionalnega oživljanja s stisi prsnega koša, defibrilacijo ter uporabo vazo-aktivnih zdravil in antiaritmikov se možnost preživetja brez pomembne okvare možganov s časom hitro spreminja. Po 30–45 minutah konvencionalnega oživljanja se možnost preživetja zmanjša pod 5 %, po 45 minutah pa pod 1 % (2). Nadaljnje oživljanje, razen v redkih izjemah, po 53 minutah ni več smiselno (5).

Ob uporabi zunajtelesnega obtoka med oživljanjem je delež preživelih brez nevrološke okvare kljub daljšemu zastoju precej višji. Ob zagonu zunajtelesnega krvnega obtoka 40 minut po začetku srčnega zastoja še vedno preživi približno 25 % bolnikov, ob konvencionalnem oživljanju pa preživijo le še redke izjeme (2).

V zadnjih letih so zaključili tudi dve randomizirani raziskavi o učinkovitosti oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom v primerjavi s konvencionalnim oživljanjem.

Raziskavo ARREST so po vključitvi 30 bolnikov predčasno prekinili zaradi večje učinkovitosti oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom. V raziskavo so vključili primarne srčne zastoje na terenu. Če pri bolnikih ob konvencionalnem oživljanju po treh defibrilacijah (tj. približno 10 minutah oživljanja) niso uspeli vzpostaviti hemodinamsko učinkovitega ritma, so jih ob pomoči naprave za izvajanje stisov prsnega koša prepeljali v bolnišnico. Interventni skupini so takoj po prihodu vstavili zunajtelesni krvni obtok, pri kontrolni skupini pa so nadaljevali s konvencionalnim oživljanjem na urgentnem oddelku. Preživetje ob odpustu iz bolnišnice je bilo 43 % proti 7 % v prid zunajtelesnega krvnega obtoka. Šest mesecev po srčnem zastoju so bili v skupini, zdravljeni z zunajtelesnim krvnim obtokom, z dobrim nevrološkim stanjem živi vsi bolniki, v skupini s konvencionalnim oživljanjem pa nobeden (6).

Raziskavo »Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest« so po vključitvi 256 bolnikov zaradi neperspektivnosti predčasno prekinili. Primerjali so strategijo zgodnjega transporta med srčnim zastojem z vstavitvijo zunajtelesnega krvnega obtoka v bolnišnici in konvencionalno oživljanje na terenu. V skupini, zdravljeni z zunajtelesnim krvnim obtokom, je bilo po 180 dneh živih in nevrološko funkcionalnih 31,5 % bolnikov, v skupini, zdravljeni s konvencionalnim oživljanjem, pa 22 %. Kljub statistično neznačilni razliki med skupinama je bila absolutna razlika v preživetju precejšnja (7).

OMEJITVE OŽIVLJANJA Z ZUNAJTELESNIM KRVNIM OBTOKOM IN USPEŠNOST ZDRAVLJENJA

Tudi ob uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka med oživljanjem je glavna omejitev čas. Prej ko uspemo vzpostaviti prekrvitev organov s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka, večja je verjetnost preživetja z dobrim nevrološkim stanjem. Ob zagonu zunajtelesnega krvnega obtoka v manj kot 30 minutah preživi večina bolnikov. Z daljšim trajanjem srčnega zastoja se kljub zdravljenju s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka zmanjšuje tudi možnost preživetja. Največje možnosti preživetja imajo bolniki, pri katerih z zunajtelesnim krvnim obtokom

pričnemo v eni uri po kolapsu. Možnost preživetja z dobrim nevrološkim stanjem se po eni uri zniža pod 20 % (2).

Preživetje bolnikov s srčnim zastojem zunaj bolnišnice, ki so zdravljeni z zunajtelesnim krvnim obtokom, je 8–54 %. Preživetje je odvisno od mesta vstavitve zunajtelesnega krvnega obtoka (bolnišnica/zunaj bolnišnice) in lokalno veljavnih vključitvenih meril (starostna omejitev, ritem ob prihodu urgentne ekipe, trajanje srčnega zastoja, učinkovitost oživljanja) (2,6,8,9).

Za uspešnost oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom je nujna sprememba strategije zdravljenja urgentne ekipe na terenu. Pri izbrani populaciji bolnikov, ki bi jim oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom lahko koristilo, moramo na to možnost pomisliti že ob pričetku oživljanja na višji ravni. Izogniti se je potrebno zamudnim posegom in se že med oživljanjem pričeti pripravljati na morebiten transport. Če na možnost oživljanja s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka pomislimo šele po 30 minutah neuspešnega oživljanja na višji ravni in se šele takrat pričnemo pripravljati na transport, bo bolnik v bolnišnico prišel prepozno in zaradi napredovale okvare organov tudi zunajtelesni krvni obtok ne bo pripomogel k preživetju.

Pri ventrikularni tahikardiji in fibrilaciji je za razliko od asistolije in električne aktivnosti brez pulzov napoved izida bolezni bistveno boljša. Razlog ventrikularne tahikardije ali fibrilacije je pri odraslih bolnikih najpogosteje infarkt srčne mišice, ki ga uspešno in učinkovito zdravimo s primarno perkutano intervencijo na koronarnih arterijah. Asistolija ali električna aktivnost brez pulzov sta večinoma posledica globalne hipoksije, ki pogosto povzroča hudo hipoksično okvaro možganov. Zaradi pričakovane hujše nevrološke okvare ob globalni ishemiji se za oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom le redko odločimo pri električni aktivnosti brez pulzov ali asistoliji.

Pomemben dejavnik povečane umrljivosti je starost. Starejši kot je bolnik, večja je pričakovana umrljivost ob srčnem zastoju. Starostna meja za oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom je postavljena arbitrarno ter je etična in finančna dilema. Podobno velja za bolnike s kratko pričakovano življenjsko dobo in številnimi pridruženimi boleznimi (4).

Vstavev zunajtelesnega krvnega obtoka ne zadostuje za bolnikovo preživetje. Nujno moramo poskrbeti za takojšnje diagnosticiranje vzroka srčnega zastoja in usmerjeno zdravljenje. Običajno je potreben multidisciplinarni pristop, ki vključuje intenzivista, kardiologa, srčno-žilnega kirurga, radiologa in nevrologa, kar je običajno izvedljivo le v terciarnem centru.

OŽIVLJANJE Z ZUNAJTELESNIM KRVNIM OBTOKOM V SLOVENIJI

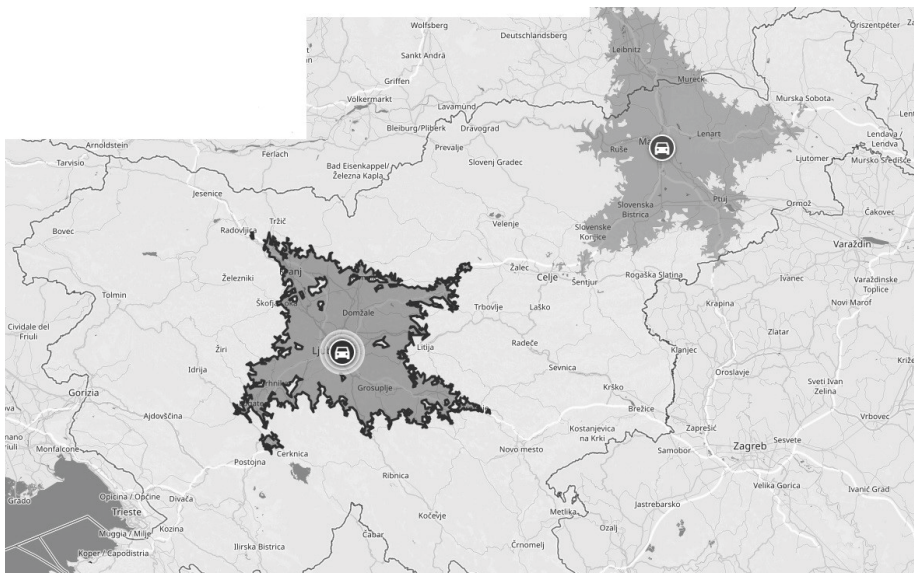
Oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom je na voljo bolnikom z refraktarnim srčnim zastojem v širši ljubljanski in mariborski regiji z dostopnim časom od začetka srčnega zastoja do UKC Ljubljana ali UKC Maribor v eni uri od kolapsa (Slika 1).

Indikacije:

- refraktarni srčni zastoj (po 10 minutah oživljanja na višji ravni (ACLS) oz. 3 cikli ACLS brez vzpostavitve spontane cirkulacije);
- mlajši od 65 let;
- srčni zastoj pred pričami;
- takojšnja zunanja masaža srca s strani laikov;
- prvi ritem ventrikularna tahikardija (VT) ali ventrikularna fibrilacija (VF);
- možnost transporta v UKC Ljubljana ali UKC Maribor v 1 uri po kolapsu.

Kontraindikacije:

- pomembne pridružene bolezni (nepomičnost, demenca, inkontinenca ipd.);
- oskrbovanci domov starejših občanov;
- sekundarni srčni zastoj;
- srčni zastoj, ki je posledica poškodbe;
- terminalna bolezen.



Slika 1. Območje dostopnosti oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom glede na dostopni čas do UKC Ljubljana in UKC Maribor (tj. 40 minut vožnje z avtomobilom).

Če po 10 minutah od začetka oživljanja na višji ravni ne pride do ponovne vzpostavitve spontane cirkulacije ter bolnik izpolnjuje vključitvena merila in nima izključitvenih meril, zdravnik o potencialnem kandidatu obvesti stalnega zdravnika na oddelku za intenzivno interno medicino. V osrednjeslovenski regiji je kontakt Klinični oddelek za intenzivno interno medicino (KOIIM), UKC Ljubljana na telefonski številki 01 522 89 52 ali 01 522 71 60, v Štajerski regiji pa Oddelek za intenzivno interno medicino (OIIM), UKC Maribor na telefonski številki 02 321 28 49. Če na osnovi kratkega in ciljanega telefonskega pogovora zdravnik postavi indikacijo za E-CPR, zdravnik oceni približen čas prihoda v urgentni kirurški blok ali v kateterski laboratorij, namesti avtomatsko zunanjo masažo srca (LUCAS, Stryker medical, ZDA ali AutoPulse, Zoll, ZDA) in bolnika urgentno prepelje na dogovorjeno mesto. Ob zunanji masaži srca z LUCAS moramo zagotoviti ustrezno predihavanje (priporočamo ročno predihavanje z mehkom).

Med transportom preverjamo položaj naprave za avtomatsko zunanjo masažo srca, saj le pravilen položaj zagotavlja učinkovitost delovanja. Za zaščito dihalne poti zadostujejo supraglotični pripomočki, kot je i-gel, kot žilni pristop pa periferni venski kanal ali intraosalni kanal. Pomembno je, da za oskrbo na terenu porabimo čim manj časa. Z oživljanjem na višji ravni nadaljujemo tudi med transportom v bolnišnico. Če po defibrilaciji nastopi asistolija ali električna aktivnost brez pulzov, je bolnik še vedno kandidat za zdravljenje z zunajtelesnim krvnim obtokom. V primeru vzpostavitve spontanega krvnega obtoka bo vseeno potreboval invazivno srčno diagnosticiranje.

ZAKLJUČEK

Oživljanje z zunajtelesnim krvnim obtokom skrbno izbranim bolnikom nudi možnost preživetja. S hemodinamsko stabilizacijo ohranja pri življenju organe do diagnosticiranja in zdravljenja vzroka srčnega zastoja. Za uspešnost metode je ključna sprememba strategije že na začetku oživljanja na višji ravni. Zgodaj moramo pomisliti na možnost uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka ob neuspešnosti konvencionalnega oživljanja ter bolnika čim hitreje in brez izgubljanja časa z nenujnimi posegi prepeljati v bolnišnico, ki ponuja možnost oživljanja z zunajtelesnim krvnim obtokom.

LITERATURA

1. Gräsner J-T, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2021;161:61–79.
2. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R, et al. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation* 2020;141:877–86.
3. Kalra R, Kosmopoulos M, Goslar T, Raveendran G, Bartos JA, Yannopoulos D. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:228–35..
4. Radsel P, Goslar T. Challenges in the initiation of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2022;178:124–5.
5. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002819>.
6. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10265):1807–16.
7. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2022;327:737.
8. Richardson A (Sacha) C, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher DV. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation* 2017;112:34–40.
9. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, Jouan J, Raphalen J-H, Jouffroy R, et al. A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation* 2017;117:109–17.

VOTLA VENA IN NADOMEŠČANJE TEKOČINE

VENA CAVA AND FLUID RESPONSIVENESS

HUGON MOŽINA

IZVLEČEK

Pri bolnikih s hipotenzijo in šokom je v ozadju pogosto pravo ali relativno zmanjšanje prostornine krožeče krvi. Posledici sta zmanjšana prekrvitev tkiv in odpovedovanje organskih sistemov. Da bi pomagali bolniku, moramo nujno povečati minutni volumen srca. Z nadomeščanjem tekočine povečamo minutni volumen srca samo pri polovici bolnikov s šokom, medtem ko lahko pri drugi polovici bolnikov celo poslabšamo izid zdravljenja. Zato moramo vedeti, ali bodo bolniki primerno odgovorili na zdravljenje s tekočino (angl. fluid responsiveness). V zadnjem desetletju se je za tako oceno močno razširila uporaba ultrazvočne meritve spodnje votle vene (angl. inferior vena cava). Velika priljubljenost metode temelji na njeni enostavnosti in hitri učljivosti. V zadnjih 5 letih je prav njena široka uporaba sprožila raziskave na tem področju, ki kažejo majhno zanesljivost pri napovedovanju učinka tekočinskega zdravljenja. V prispevku predstavljamo kratek pregled tega področja ter spregovorimo o metodi in njenih šibkih točkah.

Ključne besede: šok, ultrazvok, spodnja votla vena, odgovor na tekočinsko zdravljenje.

ABSTRACT

In critically ill patients with hypotension and shock an absolute or relative reduction in circulating volume is frequently the cause. Increasing cardiac output to improve tissue perfusion is essential. Only about 50% of patients receiving fluid resuscitation for acute circulatory failure increase their stroke volume. Gathered evidence shows excessive fluid administration may result in a worst outcome. Unfortunately, clinical evaluation alone is not able to distinguish which patients will benefit from an increase in intravenous fluids and which patients may instead worsen. In order to predict fluid responsiveness, one of the most popular methods is assessing the diameter of the inferior vena cava or its respiratory variation with ultrasound. We present novel studies considering the role of IVC to predict fluid responsiveness. For the obtained data so far, ultrasound evaluation of the diameter of the IVC does not seem to be a reliable method to predict the fluid responsiveness.

Keywords: Shock, ultrasound, inferior vena cava, fluid responsiveness

UVOD

Pri kritično bolnih s hipotenzijo in šokom je v ozadju pogosto pravo (izguba zaradi krvavitve, dehidracija) ali relativno (ob vazodilataciji zaradi sepse, anafilaksije) zmanjšanje prostornine krožeče krvi (CO). Posledica je zmanjšana prekrvitev tkiv in odpovedovanje organskih sistemov. Da bi pomagali bolniku, moramo povečati minutni volumen srca. Tako so zgodnje smerice za zdravljenje septičnega šoka spodbujale resnično intenzivno nadomeščanje tekočine (1), s katerim pa povečamo CO le pri polovici bolnikov (2), medtem ko pri drugi polovici (bolniki z obstoječo srčno boleznijo, posledice učinka sepse na srce) pa s čezmernim tekočinskim zdravljenjem poslabšamo izid zdravljenja (3). Poleg tega je pozitiven učinek bolusa tekočine na CO le kratkotrajen in traja do 1 ure (4). Posledica čezmernega tekočinskega zdravljenja otekanje celega telesa, pljučni edemi in utesnitveni sindrom. Zato moramo predvideti, kako bodo bolniki odgovorili na zdravljenje s tekočino (*angl.* fluid responsiveness).

V ta namen so sprva uporabljali merjenje centralnega venskega tlaka (kazalnik preloada), a se je izkazalo kot neuporabno (5). Sledile so druge, bolj ali manj invazivne metode (Swan-Ganz, PICCO, analiza arterijskega pulznega vala), a so v urgentnem okolju težko izvedljive in ne dovolj zanesljive, zlasti pri bolnikih z aritmijami in pri bolnikih, ki diha spontano (2). Da bi se izognili dodatni uporabi tekočine, lahko pri bolniku uporabimo pasivni dvig nog, s čimer mobiliziramo približno 300 ml tekočine za tekočinski poskus (*angl.* fluid challenge) in medtem izmerimo odziv bolnika na zdravljenje s tekočino (6). Za tekočinski poizkus lahko uporabimo manjše količine infuzijske tekočine (7).

UPORABA ULTRAZVOKA

Transtorakalna ehokardiografija je najverjetneje najpogostejše uporabljana metoda za ocenjevanje odgovora na tekočinsko zdravljenje (*angl.* fluid responsiveness). Seveda lahko odgovor izmerimo šele po tem, ko smo bolniku že dali tekočino (2). Poleg tega ehokardiografske meritve CO zahtevajo nekoliko boljšo UZ napravo in izvajalca z naprednim znanjem. V zadnjem desetletju kot napovednik odgovora na tekočinsko zdravljenje zelo pogosto uporabljamo **ultrazvočne meritve spodnje votle vene** in meritve sprememb njenega premera med dihanjem ter iz teh meritev izračunane indekse. Velika priljubljenost metode temelji na enostavnosti in hitri ucljivosti.

Pri bolniku, ki spontano diha, najprej izmerimo premer IVC med izdihom. Med vdihom, ko se zmanjša tlak v prsnem košu in se poveča odtok krvi iz IVC v prsni koš, se zmanjša premer IVC. Iz spremembe premera lahko izračunamo indeks podajanja (kolapsibilnosti) IVC po formuli:

$$\text{največji premer IVC} - \text{najmanjši premer IVC} / \text{največji premer IVC} \times 100.$$

Pri mehansko predihavanem bolniku se razmere spremenijo (vtok krvi iz IVC v prsni koš je največji med izdihom), formula pa ostane enaka – govorimo o indeksu raztegljivosti IVC (2,8,9). Že v letu 2012 se je izkazalo, da lahko pričakujemo povečanje CO pri tekočinskem zdravljenju samo pri večini bolnikov, ki so imeli indeks podajnosti večji od 40 %, medtem ko je bilo tekočinsko zdravljenje učinkovito tudi pri nekaterih bolnikih z indeksom podajnosti, manjšim od 40 %. Priporočili so previdnost pri uporabi napovednika (8) ter v metaanalizi ugotovili veliko heterogenost rezultatov raziskav tega napovednika. Indeks sprememb premera IVC se je bolje izkazal na nujnih oddelkih kot v okolju intenzivnih oddelkov (najverjetneje zaradi razlike med skupinami bolnikov, zgodnja in pozna faza šoka, mehansko predihavanje), zato uporabo tega napovednika odsvetujejo (9). V najnovejši randomizirani raziskavi

pri zdravljenju bolnikov s hudo sepso in septičnim šokom niso ugotovili razlik v preživetju med običajno zdravljeno skupino bolnikov in bolniki, pri katerih so tekočinsko zdravljenje prilagajali z UZ meritvami IVC. Pri teh bolnikih so ugotovili manjšo uporabo tekočine in vazo-presornih zdravil (10).

ZAKLJUČEK

Uporaba usmerjenega ultrazvoka na urgenci se je v zadnjih desetletjih v svetu zelo razširila. Vsi se strinjamo, da je izjemno koristno orodje pri ugotavljanju vzrokov šoka pri kritično bolnih, kljub temu pa ni dokazov, da bi njena uporaba izboljšala preživetje (11). Pozorno spremljamo uporabno zanesljivost vseh razsežnosti te metode in zato intenzivno raziskujemo tudi uporabnost UZ meritev IVC, ki je napovednik odgovora na tekočinsko zdravljenje. Pri uporabi te preproste in zato popularne meritve je potrebna previdnost, večšina pa je še vedno nenadomestljiv del celostne hemodinamske ocene bolnika.

LITERATURA

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 536–55.
2. Ansari BM, Zochios V, Falter F, Klein AA. Physiological controversies and methods used to determine fluid responsiveness: a qualitative systematic review. *Anaesthesia* 2016;71:94–105.
3. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Int Care Med* 2017;43:625–32.
4. Nunes T, Ladeira R, Bafi A, de Azevedo L, Machado F, Freitas F. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care* 2014;4:25–32.
5. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the Tale of seven mares. *CHEST* 2008;134:172–8.
6. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402–7.
7. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med* 2007; 33:1125–32.
8. Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, et al, AzuRea group. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Crit Care* 2012; 16: R188.
9. Orso D, Paoli I, Piani T, Cilenti FL, Cristiani L, Guglielmo N. Accuracy of ultrasonographic measurements of inferior vena cava to determine fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Intens Care Med* 2020;35: 354–63.
10. Musikataborn K, Plitawanon P, Lumlertgul S, Saoraya S. Randomized controlled trial of ultrasound-guided fluid resuscitation of sepsis-induced hypoperfusion and septic shock. *West J Emerg Med* 2021; 22:369–78.
11. Atkinson PR, Milne J, Diegelmann L, Lamprecht H, Stander M, Lussier D, et al. Does point-of-care ultrasonography improve clinical outcomes in emergency department patients with undifferentiated hypotension? An international randomized controlled trial from the SHoC-ED investigators. *Ann Emerg Med* 2018;72:478–89.



**AKTUALNE TEME
V INTERNI MEDICINI**

8/

IZPOSTAVLJENOST RADIOAKTIVNEMU JODU OB JEDRSKI NESREČI

EXPOSURE TO RADIOACTIVE IODINE IN THE EVENT OF NUCLEAR ACCIDENT

KATJA ZALETEL

IZVLEČEK

Ob jedrski nesreči se sprostijo številni produkti jedrske fisije, ki vključujejo tudi izotope radioaktivnega joda. Med njimi je *jod-131* z razpolovno dobo 8,02 dneva, ki je vir sevanja β . Že več desetletij ga učinkovito in varno uporabljamo v medicini, v primeru jedrske nesreče pa ima nenadzorovana izpostavljenost lahko škodljive biološke učinke. Glavni viri notranje kontaminacije z *jodom-131* so kontaminiran zrak, hrana in voda. Najbolj izpostavljen organ je ščitnica, kjer se radioaktivni jod nakopiči s pomočjo natrijevega jodidnega simporterja (NIS). NIS namreč ne razlikuje med radioaktivnimi izotopi joda in stabilnim izotopom *jod-127*, ki je nujen element za sintezo ščitničnih hormonov. Izpostavljenost radioaktivnemu jodu ob jedrski nesreči je povezana predvsem s papilarnim rakom ščitnice, čigar pojavnost začne naraščati nekaj let po izpostavljenosti. Tveganju so najbolj izpostavljeni otroci in mladostniki ter je značilno večje pri posameznikih, ki živijo na področjih s pomanjkanjem joda. K zmanjšanju sevalne obremenitve ščitnice pomembno pripomore zaščita s tabletami kalijevega jodida, saj stabilen jod prepreči vstop radioaktivnega joda v ščitnico. Takšna zaščita je učinkovita le v ozkem časovnem oknu nekaj ur pred izpostavljenostjo in po njej ter je ustrezna le za mlajše od 40 let, saj je pri starejših tveganje škodljivih posledic čezmernega vnosa joda večje od morebitnih koristi.

Ključne besede: ščitnica, radioaktivni jod, jedrska nesreča, rak ščitnice, kalijev jodid.

ABSTRACT

In the event of a nuclear accident, many products of nuclear fission are released, including isotopes of radioactive iodine. One of them is iodine-131 with a half-life of 8.02 days, which is a source of β radiation. It has been used effectively and safely in medicine for decades, but in the event of a nuclear accident, uncontrolled exposure may lead to harmful biological effects. The main sources of internal contamination with iodine-131 are contaminated air, food and water. The most exposed organ is the thyroid, where radioactive iodine accumulates with the help of the sodium iodide symporter (NIS). Namely, NIS does not distinguish radioactive iodine from the stable iodine-127, which is a key element for the synthesis of thyroid hormones. Exposure to radioactive iodine following a nuclear accident is predominantly associated with papillary thyroid cancer, and its incidence begins to rise a few years after exposure. The most exposed groups are children and adolescents. The risk is significantly higher also in individuals

living in iodine deficient areas. Protection with potassium iodide tablets significantly helps to reduce the radiation burden, as stable iodine prevents the entry of radioactive iodine into the thyroid gland. Such protection is only effective in a narrow time window of a few hours before and after exposure. It is only suitable for people under the age of 40, as the risk of harmful consequences of excessive iodine intake in the elderly is greater than the potential benefit.

Keywords: thyroid, radioactive iodine, nuclear accident, thyroid cancer, potassium iodide

UVOD

Radioaktivni jod že več desetletij uporabljamo za diagnosticiranje in zdravljenje ščitničnih bolezni. Tudi nadzorovana uporaba različnih drugih virov ionizirajočega sevanja ima danes pomembno vlogo v nuklearni medicini, industriji, vojski ter v znanosti in raziskavah. Jedrske elektrarne, ki so pomemben vir električne energije, izrabljajo reakcijo jedrske fisije obogatene urana-235 ali plutonija-239. Tveganja, povezana z radioaktivno kontaminacijo ob nesreči jedrskega reaktorja, so predmet številnih javnih polemik predvsem v zadnjih desetletjih letih po soočenju s katastrofalnimi posledicami nesreč v Černobilu leta 1986 in Fukušimi leta 2011 (1). Reakcija jedrske fisije, ki poteka v jedrskih reaktorjih elektrarn, je značilna tudi za jedrsko orožje, ki so ga uporabili v drugi svetovni vojni. Vodikova bomba, ki je predstavnica novejših generacij jedrskega orožja, izrablja proces jedrske fuzije v kombinaciji z jedrsko fisijo in je lahko tudi 1000-krat močnejša od fisijske bombe. Danes je ena večjih groženj mednarodni varnosti jedrski terorizem, ki pomeni nezakonito in namerno škodljivo uporabo radioaktivnega materiala za doseganje različnih ciljev. Vključuje teroristične napade na jedrske elektrarne in uporabo jedrskega orožja ter tudi uporabo »umazanih bomb«, ki brez jedrske eksplozije razpršijo radioaktivno snov v okolico, medtem ko z radioaktivnim materialom lahko teroristi neposredno kontaminirajo vodo, hrano ali klimatske sisteme. Strah in panika, ki sta povezana z grožnjo jedrskega terorizma, lahko dodatno onemogočita obvladovanje kontaminiranega področja (2).

ZNAČILNOSTI JEDRSKE NESREČE

O jedrskih nesrečah govorimo v povezavi z eksplozijo, ki vključuje jedrsko fisijo, kot je eksplozija jedrske bombe ali jedrskega reaktorja. Zanje je značilna velika količina oddane energije, ki se v 85 % sprosti v obliki eksplozije in toplote, približno 15 % pa v obliki ionizirajočega sevanja. Na učinke jedrske nesreče vplivajo številni dejavniki, kot sta mesto eksplozije in nadmorska višina, če je eksplozija v zraku. Pomembne so vremenske in geografske razmere ter poseljenost na področju eksplozije (2).

Poleg jedrskih nesreč poznamo še radiološke nesreče. Te vključujejo izpostavljenost radioaktivnemu sevanju, ki ni povezana z eksplozijo in jedrsko fisijo. Lahko so povezane z neustrezno uporabo radioaktivnih snovi v medicini, industriji in laboratorijih ali z neželenimi dogodki med prevozom radioaktivnega materiala ter tudi z zlonamerno uporabo radioaktivnih snovi, kot v primeru zastrupitve ruskega vohuna Aleksandra Litvinenka s polonijem-210.

VIRI IONIZIRAJOČEGA SEVANJA OB JEDRSKI NESREČI

Ob jedrski nesreči se energija v obliki ionizirajočega sevanja večinoma sprosti takoj v prvi minuti po eksploziji. Tveganja, povezana s takojšnjim sevanjem, se nanašajo predvsem na škodljive učinke sevanja γ in nevtronskega sevanja, ki imata največjo prodornost. Nevtronsko

sevanje poleg neposrednih učinkov na žive organizme destabilizira stabilne atome materialov (železo, beton itd.) objektov v okolici eksplozije in jih spremeni v nove vire ionizirajočega sevanja. V daljšem časovnem obdobju po eksploziji se sprostijo še preostalo sevanje. Vir preostalega sevanja so radioaktivni produkti jedrske fisije, ki se sprostijo v ozračje v obliki radioaktivnega oblaka, iz katerega se radioaktivne snovi postopno usedajo na Zemljo. Lokalno v nekajkilometrskem območju neposredno ob mestu eksplozije se usedajo večji radioaktivni delci, njihovo usedanje pa je najbolj intenzivno v prvih 24 urah. Manjši delci, ki dosežejo troposfero, se usedajo še več mesecev po nesreči, in sicer v širši okolici jedrske eksplozije, najmanjši delci pa predvsem ob silovitih eksplozijah jedrskega orožja lahko dosežejo stratosfero, od koder se usedajo na celotno površino Zemlje še več let po eksploziji (2,3).

Ob jedrski nesreči lahko nastane tudi več kot 300 različnih radioaktivnih produktov jedrske fisije, ki imajo razpolovno dobo od nekaj sekund do več milijonov let. Njihova celokupna radioaktivnost je sprva izjemno visoka, nato pa se zaradi radioaktivnega razpada relativno hitro zmanjša. V primerjavi s celokupno radioaktivnostjo eno uro po jedrski eksploziji se radioaktivnost po 7 urah zniža na 10 %, po 48 urah pa na 1 %. Le tisti radioaktivni izotopi, ki imajo ustrezne fizikalne lastnosti (majhni delci, ki dosežejo višje plasti atmosfere, vodotopni delci itd.) in dovolj dolgo razpolovno dobo, lahko dolgoročno predstavljajo vir sevalne obremenitve v širši okolici jedrske nesreče. Takšni radioaktivni izotopi, ki so vir škodljivega sevanja β , so na primer *cezij-137*, *stroncij-90* in *jod-131*. Podobno kot našteti izotopi je vir sevanja β tudi *ksenon-133*, ki zaradi plinaste oblike zlahka vstopa v atmosfero. Čeprav je njegova fizikalna razpolovna doba približno 5 dni, je njegova biološka razpolovna doba le 30 sekund. Po vnosu v telo ga namreč v nekaj minutah izdihamo, zato nima pomembnih škodljivih učinkov (4,5).

Cezij-137 z razpolovno dobo približno 30 let, ima relativno nizko temperaturo vrelišča in je vodotopen. Zato odlično potuje v zraku ter se širi tudi po vnosu iz atmosfere v tla ter povzroča radioaktivno kontaminacijo zemlje, vode in živih organizmov. Po vnosu v telo se nakopiči v tkivih in je vir dolgotrajne izpostavljenosti sevalni obremenitvi (6). *Stroncij-90* ima razpolovno dobo 28 let. Kemijsko je podoben kalciju, zato se kopiči v kosteh in zobeh ter je vir sevalne obremenitve kostnega mozga. *Jod-131* je vodotopen in poleg sevanja β v manjši meri oddaja tudi sevanje γ . V primerjavi s *cezijem-137* in *stroncijem-90* ima bistveno krajšo razpolovno dobo, zato ne povzroča dolgotrajnega onesnaženja okolja. Nakopiči se v ščitnici, kjer ima škodljive biološke učinke (4,5).

ZNAČILNOSTI RADIOAKTIVNEGA JODA

Poznamo 37 izotopov joda, med katere uvrščamo izotope joda od *joda-108* do *joda-144*. Edini stabilen izotop je *jod-127*, ki ga v vsakdanjem življenju uživamo predvsem v obliki jodirane soli in je nujno potreben za sintezo ščitničnih hormonov. Za vse ostale izotope joda je značilen radioaktivni razpad z razpolovno dobo, ki je večinoma krajša od 60 dni, le *jod-129* ima dolgo razpolovno dobo, ki znaša $1,57 \times 10^7$ let.

Jod vstopa v celice ščitnice s pomočjo natrijevega jodidnega simporterja (NIS), transportne beljakovine na bazalni membrani tirocita. NIS ne razlikuje med stabilnim izotopom *joda-127* od radioaktivnih izotopov joda, zato je pomembno diagnostično in terapevtsko orodje pri obravnavi bolezni ščitnice (7). V medicini imajo pomembno vlogo *jod-123*, *jod-124*, *jod-125* in *jod-131*. *Jod-123* je ciklotronski produkt z razpolovno dobo 13,2 ure. Oddaja sevanje γ z nizko energijo in dolгим dometom, ki ne povzroča destrukcije tkiva. Primeren je za diagnosticiranje, saj sevanje γ , ki ga zaznamo s kamero gama, nudi koristne podatke o vstopu in dinamiki

zadrževanja joda v ščitnici. Tudi *jod-124* je ciklotronski produkt, njegova razpolovna doba pa je 4,18 dneva. Ker ob radioaktivnem razpadu poleg sevanja γ izseva tudi pozitrone, je primeren za slikovno diagnosticiranje s pozitronsko izsevno tomografijo. *Jod-125*, ki ga pridobivajo v jedrskih reaktorjih, ima dolgo razpolovno dobo 59,4 dneva in oddaja sevanje γ . Uporabljajo ga za brahiterapijo in je tudi označevalec pri radioimunskih metodah laboratorijskega diagnosticiranja različnih analitov.

Razpolovna doba *joda-131*, ki ga prav tako pridobivajo v jedrskih reaktorjih, je 8,02 dneva. Ob razpadu oddaja sevanje β z visoko energijo 0,61 MeV in kratkim dometom v tkivu do 0,8 mm. Je zdravilo izbire pri bolnikih z avtonomnim tkivom v ščitnici in druga linija zdravljenja pri bolnikih z bazedovko. Pri obeh skupinah bolnikov želimo z zdravljenjem odpraviti hipertirozo. *Jod-131* je učinkovito zdravilo za ablacijo ostankov ščitničnega tkiva po operaciji raka ščitnice, z njim pa lahko zdravimo tudi evtirotično nodozno golšo, ko želimo zmanjšati volumen ščitnice (8). Aktivnost, ki je potrebna za uspešno zdravljenje ščitničnih bolezni, mora biti dovolj visoka, da je tarčno tkivo izpostavljeno determinističnim učinkom *joda-131*. Naša raziskava bolnikov z bazedovko na primer kaže, da je bilo zdravljenje z *jodom-131* uspešno pri več kot 90 % bolnikov s povprečno prejeto dozo 144 Gy ali 164 Gy, pri bolnikih s povprečno prejeto dozo 105 Gy pa je bilo uspešno le pri 64 % bolnikov (9).

IZPOSTAVLJENOST RADIOAKTIVNEMU JODU OB JEDRSKI NESREČI

Produkti jedrske fisije, ki se ob jedrski nesreči sprostijo v okolje, vključujejo različne izotope radioaktivnega joda. Zaradi specifičnih lastnosti, kot sta relativno dolga razpolovna doba in visoka energija, ima *jod-131* največ škodljivih bioloških učinkov. Radioaktivni jod se sprosti v obliki radioaktivnega oblaka, od koder kontaminira zrak, vodo, zemljo, rastline in druge površine ter je vir zunanje kontaminacije. Vdihavanje kontaminiranega zraka ter zaužitje kontaminirane hrane in vode povzročita notranjo kontaminacijo ljudi in živali. Ob notranji kontaminaciji je najbolj izpostavljen organ ščitnica, kjer se radioaktivni jod nakopiči s pomočjo NIS (10). Izkušnje iz Černobila kažejo, da je bilo glavni vir notranje kontaminacije izpostavljenih prebivalcev z *jodom-131* kravje mleko, medtem ko je bil glavni vir kontaminacije izpostavljenih delavcev ob elektrarni kontaminiran zrak. Na prejeti odmerki prebivalcev so najbolj vplivali starost, mesto bivanja in navade uživanja kravjega mleka v prvih 8 tednih po nesreči. Ocenjujejo, da je bila povprečna doza, ki so jo prejele ščitnice prebivalcev v izpostavljenih regijah Belorusije in Ukrajine, približno 0,65 Gy, največja ocenjena prejeta doza pa 42 Gy. V najbolj izpostavljeni regiji Belorusije so najmlajši otroci prejeli povprečno 0,75 Gy, največja ocenjena prejeta doza pri otrocih pa je bila 8,7 Gy. Povprečna prejeta doza ščitnic delavcev, ki so bili izpostavljeni radioaktivnemu jodu ob delih v elektrarni v prvih dneh po nesreči, je znašala 0,18 Gy (11). Ocena otrok v najbolj prizadetih področjih v okolici nesreče elektrarne v Fukušimi je pokazala, da so bile njihove ščitnice izpostavljene povprečni dozi 0,015 Gy, največja ocenjena prejeta doza pa je bila 0,029 Gy (12).

Škodljivi učinki *joda-131* ob jedrski nesreči so predvsem stohastične narave, kar pomeni, da so naključni, njihova verjetnost pa je sorazmerna s prejeto dozo, medtem ko stopnja škode ni odvisna od velikosti doze. Izpostavljenost je značilno povezana z večjo pojavnostjo predvsem papilarnega raka ščitnice in benignih nodusov v ščitnici ter z večjo pojavnostjo avtoimunskih bolezni ščitnice, medtem ko lahko izpostavljenost večjim aktivnostim in determinističnim učinkom radioaktivnega joda povzroči hipotirozo. Škodljivim učinkom radioaktivnega joda so najbolj izpostavljene ščitnice otrok in mladostnikov, najbolj ranljive pa so ščitnice otrok do petega leta starosti (10).

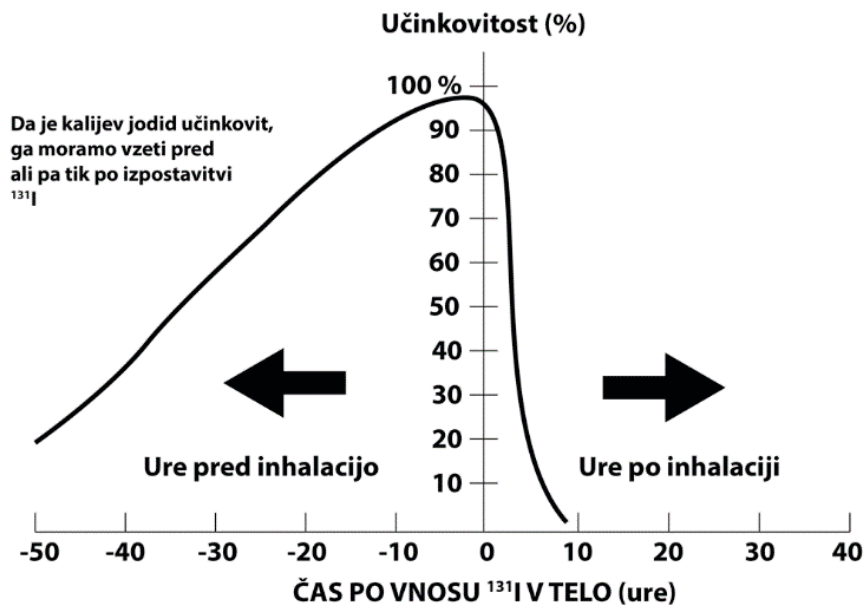
Izkušnje iz Černobila kažejo, da se je pojavnost raka ščitnice začela povečevati šele 4–5 let po izpostavljenosti. Pri populaciji, ki je bila leta 1986 mlajša od 18 let in je živela na kontaminiranih področjih Belorusije, Ukrajine in Rusije, so med letoma 1991 in 2015 odkrili skoraj 20.000 novih primerov raka ščitnice (13). Pri posameznikih, ki so bili mlajši od 15 let in je ščitnica prejela dozo $\geq 0,3$ Gy, je bilo tveganje raka ščitnice 5-krat večje kot pri posameznikih s prejeto dozo $< 0,3$ Gy. Zanimivo je, da se je pri otrocih tveganje raka ščitnice povečevalo s prejeto dozo do 2 Gy, ob večji prejeti dozi pa se je tveganje raka ščitnice zmanjšalo. Tveganje raka ščitnice je bilo večje pri posameznikih, ki niso prejeli zaščite s tabletami kalijevega jodida (KI), in pri posameznikih, ki so živeli na področjih pomanjkanja joda (14).

ZAŠČITA PRED RADIOAKTIVNIM JODOM V PRIMERU JEDRSKE NESREČE

K zmanjšanju sevalne obremenitve ščitnice učinkovito pripomore zaužitje tablet KI. Stabilen jod namreč zasiči ščitnico in zavre aktivnost NIS, s čimer prepreči vstop radioaktivnega joda v ščitnico. Tablete KI nudijo učinkovito zaščito le v ozkem časovnem oknu nekaj ur pred izpostavljenostjo radioaktivnemu jodu in po njej (Slika 1). Takšna zaščita je ustrezna za mlajše od 40 let, saj je pri starejših zaradi visoke pojavnosti ščitničnih bolezni tveganje škodljivih posledic čezmernega vnosa joda večje od morebitnih koristi. Profilaksa z jodom zmanjša tveganje raka ščitnice pa tudi tveganje determinističnih učinkov radioaktivnega joda in hipotiroze. Glede na trenutna priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je merilo za jedno profilakso s tabletami KI ocenjena sevalna obremenitev ščitnice nad 0,05 Gy (10,15).

S priporočenim odmerkom za odraslo osebo, ki je 130 mg KI, zmanjšamo privzem joda v ščitnico na 1 %. Priporočilo, ki se nanaša na odrasle, velja tudi za nosečnice in doječe matere ter za mladostnike, ki so težji od 70 kg. Za otroke v starosti 3–12 let je priporočen odmerek KI 65 mg, za otroke v starosti 1 mesec do 3 leta 32 mg, za dojenčke do 1 meseca starosti pa 16 mg. Tablete KI nudijo zaščito 24–36 ur. Če izpostavljenost traja dlje ali če se na kontaminiranem področju ni mogoče izogniti uživanju kontaminirane vode ali hrane, pride v izbranih starostnih skupinah v poštev ponovno zaužitje tablet KI (10).

Pomemben ukrep, s katerim lahko na ravni populacije zmanjšamo tveganje zaradi izpostavljenosti škodljivim učinkom radioaktivnega joda, je zadostna preskrba z jodom. Dnevni vnos joda, ki ga priporoča SZO, je 150 μg . Ocenjujejo, da imajo Japonci, pri katerih je z jodom bogata hrana na jedilniku vsak dan, vnos joda 170 $\mu\text{g}/\text{dan}$ (16), kar je v času jedrske nesreče v Fukušimi zanesljivo prispevalo k manjši sevalni obremenitvi ščitnic izpostavljenih prebivalcev. Raziskave v Černobilu kažejo, da je bilo tveganje za nastanek raka ščitnice 2- do 3-krat večje pri posameznikih, ki so živeli na področjih pomanjkanja joda, kot pri posameznikih, ki so živeli v razmerah zadostnega vnosa joda (14). V Sloveniji je glavni vir joda jodirana sol. Preskrba z jodom se je v letu 1999 z 10 mg KI/kg soli povečala na 25 mg KI/kg soli. Nekaj let kasneje so v raziskavah potrdili, da jodirana sol zagotavlja ustrezno preskrbo z jodom (17), po letu 2004 pa so pravila skupnega trga Evropske unije omogočila uvoz nejodiranih soli. Leta 2014 je bilo kar 40 % vrst soli v trgovinah nejodiranih, a se je na srečo izkazalo, da kupci v 96 % posegajo po jodirani soli (18). Na vsak način je potrebno glede ustreznosti vnosa joda periodično izvajati skrben nadzor ter prebivalce osveščati o pomenu joda in uporabe jodirane soli.



Slika 1. Učinkovitost blokade ščitnice glede na čas zaužitja tablet kalijevega jodida (15).

ZAKLJUČEK

Ob grožnji jedrske nesreče, ki je realnost današnjega časa, je dobra pripravljenost ključna za čim boljše obvladovanje kritičnih dogodkov. Eden številnih produktov jedrske fisije je radioaktivni jod, ki lahko zaradi svojih lastnosti kontaminira širšo okolico nesreče. Posledice izpostavljenosti radioaktivnemu jodu, ki ima največ škodljivih učinkov pri otrocih in mladostnikih, lahko pri mlajših od 40 let učinkovito preprečimo s tabletami KI, ki jih zaužijemo v ozkem časovnem oknu nekaj ur pred izpostavljenostjo in po njej. Najbolj učinkovit ukrep, s katerim lahko na ravni populacije zmanjšamo posledice izpostavljenosti radioaktivnemu jodu, je ustrezen vnos joda, ki ga v Sloveniji zagotavljamo z uživanjem jodirane soli.

LITERATURA

1. Barquinero JF, Chumak V, Ohba T, Della Monaca S, Nuccetelli C, Akahane K, et al. Lessons from past radiation accidents: Critical review of methods addressed to individual dose assessment of potentially exposed people and integration with medical assessment. *Environ Int* 2021; 146:106175.
2. Gale RP, Armitage MD. Are we prepared for nuclear terrorism? *N Engl J Med* 2018; 378:1246–54.
3. Foster CRM. Emergency preparedness: losing radiation incidents and medical management. *BMJ Mil Health* 2020;166(1):21–8.
4. Ishikawa T. Radiation doses and associated risk from the Fukushima nuclear accident: a review of recent publications. *Asia Pac J Public Health* 2017;29(2S):18S–28S.
5. Christodouleas JP, Forrest RD, Ainsley CG, Tochner Z, Hahn SM, Glatstein E. Short-term health risks of nuclear-power-plant accidents. *N Engl J Med*. 2011; 364:2334–41.
6. Taniguchi K, Onda Y, Smith HG, Blake W, Yoshimura K, Yamashiki Y, et al. Transport and redistribution of radiocesium in Fukushima fallout through rivers. *Environ Sci Technol* 2019;53:12339–47.
7. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): Mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 2014;35:106–49.
8. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012;33:920–80.
9. Pirnat E, Zaletel K, Gaberšček S, Hojker S. The outcome of ¹³¹I treatment in Graves' patients pretreated or not with methimazole. *Hell J Nucl Med* 2011;14:25–9.
10. Calcaterra V, Mameli C, Rossi V, Massini G, Gambino M, Baldassarre, et al. The iodine rush: over- or under-iodination risk in the prophylactic use of iodine for thyroid blocking in the event of a nuclear disaster. *Front Endocrinol* 2022;13:901620.
11. Drozdovitch V. Radiation exposure to the thyroid after Chernobyl accident. *Front Endocrinol* 2021; 11:569041.
12. Suzuki G, Ishikawa T, Ohba T, Hasegawa A, Miyatake H, Yoshiyawa N. Estimation of children's thyroid equivalent doses in 16 municipalities after the Fukushima Daiichi nuclear power station accident. *J Radiat Res* 2022; rrac058.
13. Sharifi A, Dinparastisaleh R, Kumar N, Mirsaeidi M. Health effects of radioactive contaminated dust in the aftermath of potential nuclear accident in Ukraine. *Front Public Health* 2022;10:959668.
14. Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radioation from the Chernobyl accident. *Health Phys* 2007; 93:502–11.
15. Šarc L, ed. Smernice za delovanje služb nujne medicinske pomoči ob kemijskih, bioloških, radioloških in jedrskih nesrečah: 1. verzija. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2019. p. 118–72.
16. Hisada A, Takatani R, Yamamoto M, Nakaoka H, Sakurai K, Mori C, et al. Maternal iodine intake and neurodevelopment of offspring: the Japan Environment and children's study. *Nutrients* 2022; 14:1826.
17. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. 2011 Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52: 615–21.
18. Žmitek K. Pravt I. Iodisation of salt in Slovenia: increased availability of non-iodised salt in food supply. *Nutrients* 2016; 8:434.

AKUTNE IN KRONIČNE POSLEDICE UŽIVANJA PRIPRAVKOV KANABIDIOLA (CBD)

ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF CANNABIDIOL (CBD)

MIRAN BRVAR

IZVLEČEK

Konoplja vsebuje več kot 400 različnih spojin in vsaj 100 kanabinoidov. Zaradi psihoaktivnih učinkov je najbolj poznan $\Delta 9$ -tetrahidrokanabinol (THC). Zanimiv postaja tudi kanabidiol (CBD), druga najpogostejša dejavna snov v konoplji, saj so s poskusi pokazali, da CBD vpliva na imunski sistem, deluje protivnetno ter ima sedativne in antikonvulzivne učinke. Žal pa so s kliničnimi raziskavami potrdili učinkovitost CBD le pri dveh redkih oblikah epilepsije pri otrocih. CBD tako ni odobren za zdravljenje nobene druge bolezni ali zdravstvene težave. Ne glede na to pa se v zadnjih letih uporaba pripravkov s CBD povečuje, predvsem zaradi samozdravljenja. Ob kratkotrajnem in dolgotrajnem uživanju velikih odmerkov CBD bolniki niso imeli neželenih učinkov oziroma znakov zastrupitve. Akutne zastrupitve s pripravki CBD so posledica zaužitja prevelikega odmerka THC, ki se name-noma ali nenamenoma nahaja v pripravkih CBD. Ob dolgotrajnem uživanju pripravkov CBD se moramo zavedati, da lahko CBD vpliva na presnovo številnih zdravil, vendar so bile do sedaj opisane samo klinično pomembne interakcije CBD s klobazamom, valproatom, var-farinom in takrolimusom. Zavedati se moramo, da so klinične raziskave CBD še vedno zelo pomanjkljive oziroma jih ni, zato priporočamo previdnost in pozorno spremljanje bolnikov, ki uživajo pripravke CBD. Otrokom, nosečnicam in športnikom pripravke CBD odsvetujemo.

Ključne besede: kanabidiol, CBD, samozdravljenje, interakcije, zastrupitve.

ABSTRACT

Cannabis contains more than 400 different substances and at least 100 cannabinoids. The best known is $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) due to its psychoactive effects. Cannabidiol (CBD), the second most common active substance in cannabis, is also becoming interesting, as experiments have shown that CBD affects the immune system and has an anti-inflammatory effect, as well as sedative and anticonvulsant effects. Unfortunately, clinical studies have confirmed the effectiveness of CBD in only two rare forms of epilepsy in children. CBD is thus not approved for the treatment of any other disease or health problem. Regardless, the use of CBD products is on the rise, mainly for self-medication. Short-term and long-term consumption of large doses of CBD did not cause any side effects or signs of poisoning. Acute poisonings with CBD

products result from the ingestion of THC, which was intentionally or unintentionally added to the CBD products. Long-term use of CBD products can affect the metabolism of many drugs, but so far only clinically significant interactions of CBD with clobazam, valproate, warfarin and tacrolimus have been described. We must be aware that clinical studies of CBD are still very lacking or absent, so we recommend caution and close monitoring of patients consuming CBD products. We do not recommend CBD products for children, pregnant women and athletes. Key words: cannabidiol, CBD, self-medication, interactions, poisonings

UVOD

Dandanes vse več ljudi posega po najrazličnejših prehranskih dopolnilih predvsem zaradi samozdravljenja, zato se je razcvetel trg prehranskih dopolnil, ki danes predstavlja več deset milijard dolarjev »težko« industrijo. Vse večji delež trga zavzemajo prehranska dopolnila iz industrijske konoplje z zakonsko dovoljeno vsebnostjo psihoaktivnega kanabinoida Δ^9 -tetrahidrokanabinola (THC) pod 0,2 %. Prehranska dopolnila ureja živilska zakonodaja, zato so podvržena bistveno manjšemu nadzoru in regulaciji v primerjavi z zdravili. Potrošniki se tako na trgu srečujejo z lahko dostopnimi in slabo standardiziranimi oziroma nestandardiziranimi pripravki z vprašljivo kakovostjo, količinsko sestavo, učinkovitostjo in varnostjo, s čimer se povečuje tveganje neželenih učinkov in zastrupitev ob njihovem uživanju.

KANABIDIOL (CBD)

Pripravki kanabidiola (CBD) oziroma prehranska dopolnila s CBD so pripravljene iz konoplje in vsebujejo manj kot 0,2 % THC. CBD je drugi najpogostejši kanabinoid v konoplji in nima psihoaktivnih učinkov in ne deluje na srčno-žilni sistem ter ne povzroča akutnih zastrupitev. CBD ne povzroča vidnih neželenih učinkov tudi pri uživanju zelo velikih odmerkov, npr. 600 mg ali 1500 mg CBD dnevno, zato je za simptome ob zastrupitvi s pripravki iz konoplje odgovoren njen psihoaktivni in srčno-žilno delujoči kanabinoid THC (1,2). Iz konoplje so sicer osamili še vsaj 100 drugih kanabinoidov, a ti s toksikološkega vidika niso pomembni, saj lahko akutne zastrupitve povzročijo le THC.

CBD lahko zaužijemo in inhaliramo ter ga uporabimo rektalno ali transdermalno z različnimi obliži. CBD je slabo topen v vodi in se dobro topi v organskih topilih. Farmakokinetika lipofilnega CBD je zapletena in spremenljiva s poudarjenim učinkom prvega prehoda in nizko biološko uporabnostjo ob zaužitju (približno 6 %) (3). Biološka uporabnost se nekajkrat poveča, če CBD zaužijemo z zelo mastnim obrokom, na primer z oljem (4,5). Ob zaužitju CBD doseže najvišjo koncentracijo v krvi čez 2 uri in je nižja kot po inhalaciji CBD (3), kar je podobno kot pri THC. CBD ima velik volumen porazdelitve (32 l/kg) ter se ob dolgotrajnem uživanju kopiči v maščobnem tkivu in počasneje izloča (3). Prehaja tudi v materino mleko. Presnavlja se v jetrih, predvsem preko encimov CYP3A4 in CYP 2C19 v hidroksilirane (npr. aktiven 7-hidroksi-kanabidiol) in karboksilirane presnovke (npr. neaktiven 7-karboksi-kanabidiol) ter preko 5'-difosfo-glukuronoziltransferaz UGT1A7, UGT1A9 in UJGT2B7 v glukuronidne presnovke (3,6,7). Presnovek 7-karboksi-kanabidiol je tudi substrat za glikoprotein P, ki je prenašalec v celičnih membranah ter črpa hidroforne toksine in ksenobiotike iz celic. CBD se izloča dvofazno – večina presnovkov CBD se izloči z blatom in v manjši količini preko ledvic z urinom (3). Razpolovni čas izločanja CBD ob ponavljajočem se in vsakodnevem uživanju pripravkov s CBD je 2–5 dni (3). Ob okvari jeter se lahko izločanje CBD upočasni.

Mehanizem delovanja CBD ni popolnoma pojasnjen. V nasprotju s THC, ki je delni agonist kanabinoidnih receptorjev CB1 in CB2, se CBD tudi pri zelo visokih koncentracijah zelo slabo veže na omenjena receptorja (3). Ne glede na to pa lahko CBD zmanjša učinke THC na kanabinoidnih receptorjih CB1 z vezavo na alosterično oziroma drugo vezavno mesto na CB1, kot ga uporabljajo za vezavo THC in endogeni kanabinoidi (3). Poleg tega se CBD veže na nekanabinoidne receptorje (3). CBD je tako agonist serotoninškega receptorja 5-HT_{1A}, agonist receptorja TRPV1 (8), antagonist receptorja GPR55 (8,9) ter zavira ponovni prevzem adenoizina (9) in vnetne citokine preko delovanja na receptorje PPAR γ (6,9). Poznavanje farmakoloških učinkov presnovkov CBD pri ljudeh še zelo slabo poznamo, saj ne vemo, ali presnovki CBD pomembno vplivajo na učinke po zaužitju pripravkov CBD (3). Poleg tega so lahko rezultati poskusov s kanabinoidi v različnih raziskavah nasprotujoči.

S poskusi na celičnih linijah in živalih so pokazali, da CBD vpliva na imunski sistem, deluje protivnetno in ima sedativne, anksiolitične in antikonvulzivne učinke (10,11). Žal pa so s kliničnimi raziskavami do danes potrdili učinkovitost CBD le za dve redki obliki epilepsije pri otrocih (sindrom Dravet in Lennox-Gastautov sindrom), za kar ima CBD tudi dovoljenje s strani Evropske agencije za zdravila kot dopolnilno zdravilo (9). CBD ni odobren za zdravljenje nobene druge bolezni ali simptoma. Po drugi strani pa se CBD v obliki prehranskih dopolnil prodaja za lajšanje številnih simptomov in zdravljenje bolezni, čeprav njegovi učinkovitost in varnost niso preverili z ustreznimi kliničnimi raziskavami (9). Zanimiv je podatek v registru prijavljenih kliničnih raziskav ClinicalTrials.gov, da raziskovalci za 40 % registriranih in zaključenih kliničnih raziskav CBD niso nikoli objavili rezultatov, kar dodatno meče slabo luč na klinično raziskovanje CBD, saj nakazuje verjetno neporočanje negativnih rezultatov in s tem tudi pomembno zmanjšuje vrednost vseh metaanaliz učinkovitosti CBD (12). Veliki težavi pri pojasnjevanju rezultatov kliničnih raziskav sta tudi odmerjanje CBD in njegova čistost oziroma prisotnost drugih učinkovin. V večini dosedanjih kliničnih raziskav CBD so bolniki dnevno prejeli 300–1500 mg skoraj popolnoma čistega CBD (99 % čisti CBD), medtem ko dnevni odmerki prehranskih dopolnil s CBD običajno vsebujejo le 5–20 mg CBD in hkrati vsebujejo še druge kanabinoide. Na trgu obstajajo sicer tudi pripravki CBD z veliko manjšimi in tudi večjimi količinami CBD ter tudi z napačno označenimi količinami CBD in THC (9). Zanimivo je, da do sedaj še ni bilo klinične raziskave, v kateri bi primerjali klinično učinkovitost različnih odmerkov CBD (12), prav tako v nobeni klinični raziskavi niso merili koncentracij CBD. Vse te pomanjkljivosti kliničnih raziskav CBD onemogočajo zanesljivo potrditev učinkovitosti CBD pri zdravljenju različnih bolezni.

Na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) so izračunali, da dopustni dnevni odmerek CBD za vseživljenjsko izpostavljenost znaša le 0,007 mg/kg oziroma 0,42 mg CBD dnevno za zdravo odraslo osebo, kar je veliko manj kot priporočljivi dnevni odmerki CBD, navedeni v oglaševalskih dokumentih prehranskih dopolnil s CBD, ter več tisočkrat manj od odmerkov CBD, uporabljenih v različnih kliničnih raziskavah CBD, npr. epilepsije (2). V raziskavi prehranskih dopolnil v Sloveniji so na NIJZ pričakovano ugotovili tudi velike razlike glede vsebnosti kanabinoidov v prehranskih dopolnilih z razponom kar 0,5–62.000 mg/kg (13), kar dodatno otežuje odmerjanje CBD in izvedbo ustreznih kliničnih raziskav.

AKUTNE ZASTRUPITVE S PRIPRAVKI KANABIDIOLA (CBD)

Akutne zastrupitve zgolj s CBD niso opisane v strokovni literaturi. Akutne zastrupitve s pripravki CBD so posledica zaužitja prevelikega odmerka psihoaktivnega Δ^9 -tetrahidrokanabinola (THC), ki se namenoma ali nenamenoma nahaja v pripravkih CBD. V nizozemski raziskavi vzorcev olj CBD, ki so jih prinesli bolniki in so bili narejeni doma ali kupljeni preko spleta,

so rezultati analize kanabinoidov močno odstopali od trditev na embalaži olj, medtem ko v nekaterih oljih kanabinoidov sploh niso zaznali (14). Več kot polovica pripravkov olj CBD je imela vsebnost THC nad 1 %, dobra tretjina pripravkov pa je vsebovala praktično samo THC in bila brez CBD (14).

Pri zastrupitvi s CBD in izključeni zastrupitvi s THC moramo pomisliti tudi na možnost zastrupitve z drugimi dodatki v pripravkih CBD, predvsem s sintetičnimi kanabinoidi, ki jih z imunskimi testi ne moremo odkriti (15).

Klinična slika zastrupitve s THC

Na zastrupitev s THC moramo pomisliti pri uporabnikih pripravkov CBD (npr. olje CBD) z motnjo zavesti, od zaspanosti do kome, zmedenostjo, razdražljivostjo in nemirom oziroma agitiranostjo (16,17). Takšni bolniki imajo lahko težave pri gibanju, mišično oslabeledost, nerazumljivo govorijo zaradi dizatrije in jih zaradi ataksije zanaša pri hoji. Zastrupljeni s THC lahko občutijo nezaupljivost, strah in panične reakcije, lahko pa imajo tudi prehodne psiho-tične epizode. Opisani so epileptični krči ob uživanju THC (17). Poleg tega je zastrupljenec s THC pogosto slabo in bruha (16). Srčno-žilni učinki THC najpogosteje vključujejo sinusno tahikardijo, ki jo lahko spremljata občutek razbijanja srca in občutek tiščanja v prsnem košu, in periferno vazodilatacijo z ortostatsko hipotenzijo, ki se kaže z omotico in sinkopo oziroma prehodno izgubo zavesti (16,18). Ob zastrupitvi s THC se lahko pojavijo tudi palpitacije zaradi motenj srčnega ritma, kot so prezgodnji utripi, atrijska fibrilacija in ventrikularna tahikardija (19). Uživanje THC lahko povzroči tudi stresno kardiomiopatijo Takutsubo (20) in akutni koronarni sindrom (21, 2). Uživanje THC je bolj nevarno za bolnike z že znanimi srčno-žilnimi boleznimi (23,24). Opisani so tudi primeri smrti ob uživanju THC, predvsem zaradi akutnega koronarnega dogodka, npr. akutnega miokardnega infarkta (21,24).

Pri pogovoru z bolnikom moramo biti pozorni na časovni potek uživanja in pojava težav, saj se lahko psihoaktivni učinki pojavijo šele 1–3 ure po zaužitju pripravkov iz konoplje in lahko trajajo tudi več dni, kar je odvisno predvsem od zaužitega odmerka THC (25).

Toksikološka potrditev zastrupitve

Zastrupitve s THC potrdimo s toksikološko analizo bioloških vzorcev zastrupljenec, kot so kri, slina in seč, ter vzorca zaužitega pripravka. S hitrimi imunskimi testi lahko zgolj potrdimo prisotnost THC in/ali njegovih presnovkov ter s tem potrdimo izpostavljenost THC. Za nedvoumno potrditev zastrupitve s THC moramo določiti THC v krvi s kromatografsko metodo, npr. tekočinsko kromatografijo, sklopljeno z masno spektrometrijo (LC-MS/MS), ki jo opravljajo v Toksikološkem laboratoriju Inštituta za sodno medicino v Ljubljani. S kromatografsko metodo lahko odkrijemo tudi druge toksične snovi v pripravkih CBD, npr. sintetične kanabinoide.

Zdravljenje zastrupitev s THC

Zdravljenje zastrupitev s THC je simptomatsko, saj specifičnega protistrupa za zastrupitve s kanabinoidi nimamo. Bolnike, zastrupljene s THC, moramo pogosto le umiriti, kar najlažje dosežemo z benzodiazepini, npr. z intravenskim odmerkom 5–10 mg diazepama. Zdravljenje z antipsihotiki odsvetujemo. Bolnike moramo opazovati oziroma jih zdraviti, dokler imajo simptome zastrupitve s THC.

Pogostost zastrupitev s kanabinoidi

V zadnjih štirih letih smo v Centru za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana obravnavali 8009 zastrupitev, od tega 431 primerov izpostav kanabinoidom in 23 bolnikov z znaki zastrupitve s THC po zaužitju različnih pripravkov CBD, a so le trije nedvoumno povedali,

da so zaužili prehransko dopolnilo. V strokovni literaturi so opisani podobni primeri zastrupitev s pripravki iz industrijske konoplje, ki vsebujejo preveč THC (26) ali sintetične kanabinoide (15).

POSLEDICE KRONIČNEGA UŽIVANJA KANABIDIOLA

Ob dolgotrajnem uživanju velikih odmerkov CBD (npr. 600 mg) bolniki niso imeli opaznih neželenih učinkov oziroma znakov zastrupitev (1). Po drugi strani pa lahko dolgotrajno uživanje CBD povzroči neželene učinke zdravil, ki jih bolniki redno jemljejo hkrati s CBD. Sistematični pregled z metaanalizo neželenih učinkov zaradi interakcij med CBD in zdravili, ki so jo opravili leta 2020, je vključevala 12 kliničnih raziskav s skupaj 803 bolniki (9). Metaanaliza je pokazala, da je uživanje CBD povezano v večjo verjetnostjo neželenih učinkov in odtegnitvenimi simptomi, kar je bilo značilno predvsem za klinične raziskave bolnikov z redkimi oblikami epilepsije, ki so se razlikovale od drugih raziskav po tem, da so vključevale otroke, ki so prejeli relativno visoke odmerke CBD in v večini hkrati tudi antiepileptike (9). CBD je potenten zaviralec encimov CYP 3A4 in CYP 2C19, ki presnavljata antiepileptika klobazam in natrijev valproat, ki sta bila v omenjeni metaanalizi predpisana več kot polovici bolnikov (9). Zavrtje encima CYP 2C19 s CBD povzroči od 2- do 7-kraten porast koncentracije presnovka klobazama (N-desmetil-klobazam oziroma nor-klobazam), ki deluje sedativno in prav sedacija in somnolenca sta bili pogostejši pri bolnikih, zdravljenih s CBD. Po drugi strani pa zelo visoki odmerki CBD (1500 mg in 4500 mg CBD) niso imeli pomembnih učinkov na stanje zavesti, kar kaže, da sam CBD ne deluje sedativno (27). Pri bolnikih z epilepsijo, ki so prejeli CBD, so ugotovili tudi pogostejše pljučnice, kar bi bilo lahko povezano s pogostejšo somnolenco in aspiracijo želodčne vsebine zaradi povečane koncentracije sedativnega presnovka nor-klobazama ob hkratnem jemanju klobazama in visokih odmerkov CBD (10–20 mg/kg/dan) (9). Zavedati se moramo, da CBD zavira encim CYP2C19 že pri odmerku 5 mg/kg in lahko potencialno vpliva tudi na koncentracije drugih zdravil že pri nižjih odmerkih, kot jih uporabljamo pri zdravljenju redkih oblik epilepsije (9).

V omenjeni metaanalizi so ugotovili tudi pogostejše povišanje ravni jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli CBD, a je šlo tudi v teh primerih predvsem za otroke z epilepsijo, ki so se hkrati zdravili z natrijevim valproatom. Mehanizem še ni popolnoma pojasnjen, najverjetneje pa presnovki CBD (npr. 7-COOH-CBD) in valproata vplivajo na delovanje jetrnih mitohondrijev, kar lahko povzroči porast jetrnih encimov (9).

V metaanalizi ugotavljajo, da je pri bolnikih, zdravljenih s CBD pogostejša driska, kar sovpada z že znanimi podatki iz manjših raziskav CBD, v katerih so ugotovili, da visoki odmerki 1500 mg in 4500 mg CBD povzročijo drisko pri 10–20 % prostovoljcev (9,27). To potrjuje vlogo endokanabinoidnega sistema pri uravnavanju peristaltike črevesa.

Zdravljenje s CBD je bilo povezano tudi z manjšim tekom, a le v raziskavah zdravljenja epilepsije, kar kaže, da endokanabinoidni sistem sodeluje pri uravnavanju uživanja hrane (9).

Pri razlagi rezultatov omenjene metaanalize moramo upoštevati, da so bili odmerki CBD v vključenih kliničnih raziskavah relativno visoki, saj je bil povprečni odmerek 1100 mg/dan in samo 46 bolnikov izmed 822 bolnikov je prejelo dnevno manj kot 400 mg CBD (5 mg/kg/dan), kar je še vedno zelo veliko v primerjavi z odmerki CBD v prehranskih dopolnilih, s katerimi uporabniki običajno dnevno zaužijejo 5–20 mg CBD (9,28). Pogostost neželenih učinkov prehranskih dopolnil s CBD je tako zelo verjetno veliko nižja, kot jo opisujejo v kliničnih raziskavah zdravljenja s CBD, kar bo potrebno potrditi s kliničnimi raziskavami (9), ki žal za prehranska dopolnila niso potrebne in se ne izvajajo. Uporabo prehranskih dopolnil s CBD bo tako potrebno še raziskavi. Pomanjkljivosti prehranskih dopolnil s CBD so tudi pogoste

neustrezne oznake sestave pripravkov in dejstvo, da ne vsebujejo čistega CBD, saj jih veliko vsebuje tudi druge kanabinoide ali onesnaževala (9).

Poleg klinično pomembnih interakcij med CBD ter antiepileptikoma klobazamom in valproatom (8), ki so bile potrjene v kliničnih raziskavah, obstaja še veliko interakcij med CBD in različnimi zdravili zaradi zavrtja encimov CYP2C19 in CYP3A4 s strani CBD. Te so v večini ugotovili s poskusi *in vitro* in poskusi z živalmi (Tabela 1), a je njihov klinični pomen še vedno vprašljiv, saj so klinični pomen potencialnih interakcij CBD pri ljudeh potrdili samo pri posameznih bolnikih (8) in ne z ustreznimi kliničnimi raziskavami neželenih učinkov zdravil (29). Zaradi pomanjkljivih podatkov tako ne moremo določiti odmerka CBD, ki ne bi predstavljal tveganja za interakcije z zdravili.

Tabela 1. Potencialne interakcije CBD in zdravil (29, 30).

Učinek CBD	Povišana koncentracija/učinek zdravila
zavrtje CYP 3A4	alprazolam, atorvastatin, karbamazepin, klobazam, ciklosporin, diltiazem, inhibitorji proteaze HIV, buprenorfin, takrolimus, fenitoin, sidelnafil, simvastatin, sirolimus, verapamil, zopiklon, zonisamid
zavrtje CYP 2C19	aripiprazol, citalopram, klopidoagrel, diazepam, escitalopram, moklobemid, norklobazam, omeprazol, pantoprazol, sertralin, topiramid
zavrtje CYP 2C9	varfarin, nesteroidni antirevmatiki (npr. naproksen)
zavrtje glikoproteina P	dabigatran, digoksin, loperamid

KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE MED CBD IN ZDRAVILI, KI SO OPISANE PRI BOLNIKI IN OBJAVLJENE V STROKOVNI LITERATURI

Antiepileptiki

V raziskavah bolnikov z epilepsijo so ugotovili klinično pomembne interakcije CBD le s klobazamom (sedacija) in valproatom (porast jetrnih encimov) (8). V kliničnih raziskavah z naraščajočimi odmerki CBD (do 50 mg/kg/dan) so pokazali tudi serumskih koncentracij topiramata, rufinamida, zonisamida in eslikarbazepina, a so bile njihove koncentracije znotraj terapevtskih vrednosti (30). Interakcije CBD z drugimi antiepileptiki, npr. pregabalinom in tiagabinom, so pokazali v poskusih z živalskimi modeli (8). Zavedati se moramo, da lahko CBD zmanjša antiepileptično učinkovitost levetiracetama (8).

Antikoagulacijska zdravila

Bolnikom z epilepsijo, ki so se zdravili z varfarinom in hkrati tudi s CBD, so morali znižati odmerke varfarina za 30 %, da so lahko vzdrževali terapevtsko raven INR in preprečili krvavitve (8), saj se varfarin presnavlja preko encima CYP2C9, ki ga zavira CBD.

Imunosupresivna zdravila

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ciklosporinom ali takrolimusom, je hkratno jemanje CBD povzročilo porast serumskih koncentracij in pogostost neželenih učinkov (8). Interakcija med steroidi in CBD upočasni presnovo steroidov, kar bi lahko povzročilo več neželenih učinkov steroidov, česar še niso potrdili s kliničnimi raziskavami (31).

Nesteroidni antirevmatiki

V literaturi so opisani mehanizmi možnih interakcij CBD in nesteroidnih antirevmatikov, npr. naproksena, ter s tem povečano tveganje za neželenih učinkov nesteroidnih antirevmatikov in tudi večje protibolečinsko delovanje nesteroidnih antirevmatikov ob hkratnem uživanju CBD, vendar klinične raziskave, v kateri bi to potrdili, še niso objavili (31).

Antidepresivi in antipsihotiki

Klinično pomembne interakcije CBD in antidepresivov ali antipsihotikov v strokovni literaturi niso opisane, čeprav bi lahko CBD lahko zvišal serumske koncentracije antidepresivov, npr. selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), tricikličnih antidepresivov in zaviralcev monoamino oksidaz (MAOI) ter tudi antipsihotikov, saj se presnavljajo preko istega encima CYP (8). Pri bolnikih, ki hkrati jemljejo triciklični antidepresiv amitriptilin in CBD, bi lahko prišlo do podaljšanja intervala QT, česar prav tako še niso potrdili s klinično raziskavo (31).

Opioidi

Pri prostovoljcih, ki so hkrati prejemali CBD in fentanil, se klinični učinek fentanila ni povečal (8).

VOŽNJA AVTOMOBILA IN UŽIVANJE CBD

V nasprotju z uživanjem THC uživanje CBD v raziskavah ni vplivalo na kognitivne sposobnosti in tudi ne na vozniške sposobnosti prostovoljcev (29). V raziskavi so prostovoljci inhalirali 13,5 mg CBD ter niso imeli okvarjenih navrokognitivnih in vozniških sposobnosti (32). Podobno tudi zaužitje in inhaliranje 100 mg CBD ni povzročilo merljivih kognitivnih in psihomotoričnih sprememb prostovoljcev (33).

ŠPORTNIKI IN UŽIVANJE PRIPRAVKOV CBD

Pri uporabi dovoljenih pripravkov CBD lahko športniki s CBD nehote zaužijejo tudi kanabinoide, ki so prepovedani med tekmovanji (npr. CBG, CBN, CBC in CBDV), in so tako lahko pozitivni pri testiranju urina na prepovedane snovi (34).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z akutnimi znaki zastrupitve po zaužitju pripravkov CBD gre največkrat za zastrupitev s THC, ki je bil v pripravku prisoten v preveliki količini. Kronično uživanje CBD ne povzroča neželenih učinkov ali zastrupitev, lahko pa privede do medsebojnega delovanja CBD in številnih zdravil ter posledičnih neželenih učinkov zdravil, a so klinično pomembne interakcije opisali le pri klobazamu, valproatu, varfarinu in takrolimusu. Zavedati se moramo, da so klinične raziskave CBD še vedno zelo pomanjkljive oziroma jih ni, zato priporočamo previdnost in pozorno spremljanje bolnikov, ki uživajo pripravke CBD, zlasti pa moramo biti previdni pri starih ljudeh ter pri bolnikih z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi. Otrokom, nosečnicam in športnikom pripravke CBD močno odsvetujemo. Pozorni moramo biti tudi na zavarovanje prodajalcev in zlorabo imena dovoljenega CBD (npr. olje CBD) za prepovedane pripravke s THC (npr. hašišovo olje).

LITERATURA

1. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011;6:237–49.
2. Center za zdravstveno ekologijo. Strokovno mnenje glede varnosti živil, ki vsebujejo industrijsko konopljo in za zdravje sprejemljivih vsebnosti tetrahidrokanabinola (THC) in kanabidiola (CBD) v živilskih izdelkih – posodobljeno mnenje. NIJZ, 2018. Dosegljivo 9.9.2022 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/industrijska_konoplja_splet_julij2018.pdf.
3. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84:2477–82.
4. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs* 2019;79:1435–54.
5. Callaway J, Schwab U, Harvima I. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:87–94.
6. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol* 2019;17:974–89.
7. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord* 2020;22(S1):16–22.
8. Balachandran P, Elsohly M, Hill KP. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med* 2021;36:2074–84.
9. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1799–806.
10. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology* 2008;153:199–215.
11. Niesink R, van Laar M. Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Front Psychiatry* 2013;4:130.
12. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1888–900.
13. Dopolnjeno zaključno poročilo o realizaciji predloženega programa dela na CRP raziskovalnem projektu (V3-1637) » Uporaba industrijske konoplje v živilih in tveganje za zdravje«, NIJZ, 2017: Dosegljivo 9.9.2022 na URL: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/zakljucno_porocilo_v3-1637_splet.pdf.

14. Hazekamp A. The Trouble with CBD Oil. *Med Cannabis Cannabinoids* 2018;1:65–72.
15. Rianprakaisang T, Gerona R, Hendrickson RG. Commercial cannabidiol oil contaminated with the synthetic cannabinoid AB-FUBINACA given to a pediatric patient. *Clin Toxicol (Phila)* 2020;58: 215–6.
16. Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. Presentations to the Emergency Department Following Cannabis use--a Multi-Centre Case Series from Ten European Countries. *J Med Toxicol* 2015;11:415–21.
17. Claudet I, Le Breton M, Brehin C, Franchitto N. A 10-year review of cannabis exposure in children under 3-years of age: do we need a more global approach? *Eur J Pediatr* 2017;176:553–6.
18. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002;42:11 Suppl: 58S–63S.
19. Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med* 2003;42:365–9.
20. Del Buono MG, O'Quinn MP, Garcia P, Gerszten E, Roberts C, Moeller FG, et al. Cardiac arrest due to ventricular fibrillation in a 23-year-old woman with broken heart syndrome. *Cardiovasc Pathol* 2017;30:78–81.
21. Casier I, Vanduyhoven P, Haine S, Vrints C, Jorens PG. Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? An illustrative case series. *Acta Cardiol* 2014;69:131–6.
22. Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *Int J Cardiol* 2005;104:230–2.
23. Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, et al. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther* 2018;7:45–9.
24. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014;113:187–90.
25. Carstairs SD, Fujinaka MK, Keeney GE, Ly BT. Prolonged coma in a child due to hashish ingestion with quantitation of THC metabolites in urine. *J Emerg Med* 2011;41:e69–71.
26. Meier H, Vonesch HJ. Cannabis poisoning after eating salad. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127: 214–8.
27. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav* 2018;88:162–71.
28. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019;365:1141.
29. MacCallum CA, Lo LA, Boivin M. "Is medical cannabis safe for my patients?" A practical review of cannabis safety considerations. *Eur J Intern Med* 2021;89:10–8.
30. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58:1586–92.
31. Wilson-Morkeh H, Al-Abdulla A, Sien L, Mohamed H, Youngstein T. Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:249–51.
32. Arkell TR, Vinckenbosch F, Kevin RC, Theunissen EL, McGregor IS, Ramaekers JG. Effect of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:2177–86.
33. Spindle TR, Cone EJ, Goffi E, Weerts EM, Mitchell JM, Winecker RE, et al. Pharmacodynamic effects of vaporized and oral cannabidiol (CBD) and vaporized CBD-dominant cannabis in infrequent cannabis users. *Drug Alcohol Depend* 2020;211:107937.
34. Mareck U, Fusshöller G, Geyer H, Huestis MA, Scheiff AB, Thevis M. Preliminary data on the potential for unintentional antidoping rule violations by permitted cannabidiol (CBD) use. *Drug Test Anal* 2021;13:539–49.

KEMIJSKI POVZROČITELJI ENDOKRINIH MOTENJ V SLOVENIJI

ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS IN SLOVENIA

MATEJ RAKUŠA^{1,3}, MIRAN BRVAR^{2,3}

IZVLEČEK

Hormonski motilci (HM) so kemijske spojine, ki motijo hormonsko delovanje, s čimer povzročajo bolezni in invalidnost skozi vse življenje. Povezujejo jih s prizadetostjo živčevja, vedenjskimi motnjami, debelostjo, sladkorno boleznijo, žensko in moško neplodnostjo ter boleznimi nadledvičnih žlez in obščitničnih žlez. HM (npr. poliklorirani bifenili, težke kovine, dioksini, policiklični aromatski ogljikovodiki, bisfenoli, ftalati, maščobotopni pesticidi itn.) smo izpostavljeni ob uživanju kontaminirane hrane in vode ter dihanju onesnaženega zraka, lahko tudi ob stiku z vsakodnevnimi predmeti in številnimi medicinskimi pripomočki iz plastike. Zanje so značilni sinergistično delovanje, delovanje v nizkih odmerkih in nemonoton odgovor organizma. Nov pristop k identifikaciji HM je opredelitev njihovih ključnih značilnosti, to je mehanizmov delovanja na hormonski sistem. V Sloveniji smo izpostavljeni naštetim HM. območja onesnažena s polikloriranimi bifenili, težkimi kovinami, dioksini, policikličnimi aromatskimi ogljikovodiki, bisfenoli, ftalati in v maščobi topnimi pesticidi.

Ključne besede: hormonski motilci, nemonoton odgovor, ključne značilnosti, onesnaženje v Sloveniji, obesogeni.

ABSTRACT

Endocrine disruptors (ED) are chemical compounds, that interfere with hormone action and cause disease and adverse health outcomes with disabilities. They are related to nervous system impairment, behavioural disorders, obesity, diabetes mellitus, female and male infertility, disease of adrenal and parathyroid glands. We are exposed to ED with ingestion contaminated food and water, breathing of polluted air, with usage of everyday objects and with multiple plastic medical equipment. Characteristic is action even at low doses and non-monotonic dose response. New approach to identification of ED is identification of their key characteristics of actions on endocrine systems. In Slovenia we are exposed to polychlorinated biphenyls, heavy metals, dioxin, polycyclic aromatic carbohydrates, bisphenols, phthalates, fat soluble pesticides.

Keywords: endocrine-disrupting chemicals, non-monotonic dose responses, key characteristics, pollution in Slovenia, obesogens.

UVOD

Hormonski motilci (HM) so kemijske spojine, ki motijo hormonsko delovanje, s čimer povzročajo bolezni in invalidnost skozi vse življenje. Prisotni so lahko v hrani, embalaži za hrano, vodi, izdelkih za osebno nego in dom, detergentih, tkaninah, elektroniki, medicinskih izdelkih, pesticidih in v zraku. Poznamo le majhen delež kemijskih spojin, ki vplivajo na hormonski sistem (1). Agencija za varovanje okolja (*angl.* Environmental Protection Agency) v ZDA je med letoma 1979 in 2004 od predvidenih 35.000 spojin analizirala manj kot 10 %, samo 10 pa jih je aktivno regulirala (2). V ekonomskih raziskavah o boleznih zaradi HM, kot so prizadetost živčevja, vedenjske motnje, debelost, sladkorna bolezen ter ženska in moška neplodnost, so »izračunali«, da je letno ekonomsko breme za EU 163 milijard evrov. Ocene so najverjetneje podcenjene, saj zajemajo le majhen delež bolezni, ki jih lahko povzročajo HM (3).

MEHANIZEM DELOVANJA

Za HM sta značilna delovanje že v nizkih odmerkih in nemonoton odgovor organizma (4). Ker se pri nemonotonem odgovoru organizma na kemikalijo učinki razlikujejo in so lahko pri različnih koncentracijah celo nasprotni, kompleksen nemonoton učinek kemikalij zelo težko moduliramo (5). Škodljivega učinka HM tako ni mogoče opredeliti s tradicionalnimi metodami, s katerimi določijo »varen odmerek« tako, da testirajo toksičnost visokih odmerkov kemikalij in jih nato ekstrapolirajo v območje nižjih odmerkov z uporabo varnostnih dejavnikov, ki naj bi odražali razlike med poskusnimi živalmi in ljudmi, variabilnost znotraj vrste, izpostavljenost posebno občutljivih skupin ljudi itd. Nov pristop k identifikaciji HM je opredelitev njihovih ključnih značilnosti, to je mehanizmov delovanja na hormonski sistem. Takšen pristop so prej že uporabili pri identifikaciji karcinogenov. Med HM uvrščamo vse kemijske spojine, ki imajo vsaj eno od znanih ključnih značilnosti (6).

S soglasjem mednarodne strokovne skupine so opredelili 10 ključnih značilnosti HM:

- aktivira hormonski receptor;
- je antagonist hormonskega receptorja;
- spremeni izražanje hormonskega receptorja;
- spremeni prenos signala (transdukcijo) znotraj celice;
- povzroči epigenetsko spremembo v celici, ki izloča hormon, ali v celici, na katero hormon deluje, spremeni produkcijo hormonov;
- spremeni prenos hormonov čez celično membrano;
- spremeni porazdelitev ali koncentracijo hormonov v obtoku;
- spremeni presnovo ali izločanje hormonov;
- spremeni usodo celice, ki izloča hormon, ali usodo celice, na katero hormon deluje.

IZPOSTAVLJENOST HM

HM smo izpostavljeni ob uživanju kontaminirane hrane in vode ter dihanju onesnaženega zraka, lahko tudi ob stiku z vsakodnevnimi predmeti, kot so kozmetika, oblačila, igrače, čistila, barve itn.

Številni in obsežni predeli Slovenije so onesnaženi s kemikalijami, ki jih lahko z veliko verjetnostjo uvrščamo med HM. Bela krajina in Tržaški zaliv sta onesnažena s polikloriranimi bifenili (PCB). Celjska kotlina, Mežiška dolina in Moravska dolina, Zasavje ter številna mesta, kot sta Vrhnika in Idrija, so onesnaženi s težkimi kovinami, ki lahko vplivajo na hormonski sistem. Podzemna voda na Dravskem polju in Murskem polju je onesnažena s pesticidom atrazinom,

za katerega so v raziskavah dokazali, da naj bi bil tudi HM. Mešanico HM v onesnaženem zraku (dioksini, policiklični aromatski ogljikovodiki, težke kovine) pogosto vdihujemo v hladnejših mesecih v številnih mestih, kot so Ljubljana, Maribor, Celje, Kranj, Murska Sobota, Novo mesto, Zagorje ob Savi, Trbovlje in Hrastnik, do dodatnih poslabšanj zraka in vdihovanja HM pa prihaja tudi ob požarih skladišč in odlagališč odpadkov, na primer v Ljubljani, Mariboru, Kranju, Naklem, Vrhniki, Jesenicah, Ljutomeru, Zalogu pri Novem mestu, Suhadolah pri Komendi, Lenartu itn. Ob požarih HM onesnažijo tudi zemljo in vodo. Verjetno v Sloveniji obstaja še veliko manjših in lokalnih onesnaženj zraka, zemlje in vode s HM, za katere so vzrok lokalna industrija ali ilegalna odlagališča odpadkov.

HM vsebuje tudi hrana, npr. meso, jajca in sadje. HM so lahko hrani dodani namerno, npr. konzervansi in emulgatorji, ali nenamerno, npr. pesticidi, lahko pa se v hrano sproščajo iz embalaže, npr. iz plastičnih škatel, vrečk in konzerv. Po podatkih Evropske agencije za hrano v Sloveniji 40 % hrane vsebuje merljive količine kemikalij oziroma ostankov pesticidov, ki lahko delujejo tudi kot HM. Ob tem se moramo zavedati, da morebitne nizke koncentracije kemikalij oziroma HM v hrani niso povsem nenevarne, saj se kemikalije lahko kopičijo v naših telesih, npr. v maščobah topni pesticidi, ter učinkujejo v majhnih količinah in sinergistično, kar pomeni, da se njihovi učinki lahko celo pomnožujejo. Zato nas nikakor ne sme zavesti podatek, da je posameznih HM v hrani malo oziroma so pod trenutno določeno dovoljeno mejno vrednostjo.

HM smo izpostavljeni tudi v bolnišnicah, saj številni medicinski pripomočki iz plastike vsebujejo HM (bisfenoli (npr. BPA, BPS), ftalati). Bisfenoli in ftalati lahko predstavljajo celo 20–40 % teže plastike in v plastiki niso kovalentno vezani, zato se lahko iz plastike postopno sproščajo v okolje. BPA, BPS in ftalati se iz plastičnih medicinskih pripomočkov, kot so katetri, tubusi, infuzijske vrečke, brizge in dializni sistemi, v telesu sproščajo v kri. Pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili v intenzivnih enotah, so tako v krvi izmerili najvišje izmerjene koncentracije ftalatov in BPA v človeškem telesu, ki so bile celo 1000-krat višje od koncentracij pri običajni odrasli populaciji. Pri novorojenčkih, ki so se zdravili v intenzivnih enotah, so pokazali tudi, da koncentracije BPA in ftalatov v njihovi krvi sovpadajo s številom uporabljenih medicinskih pripomočkov.

OBE SOGENE KEMIJSKE SPOJINE

Debelost je pomemben javnozdravstveni problem. Vzroki so zaradi medsebojnega delovanja dednosti in vplivov okolja večfaktorski in kompleksni. Neustrezna prehrana in telesna neaktivnost sta najpomembnejša dejavnika (7). Porast debelosti in drugih presnovnih bolezni v zadnjih desetletjih sovпада z vse večjim onesnaževanjem okolja. HM, ki jim pravimo obesogeni, so kemijske spojine, ki v obdobju zgodnjega razvoja motijo presnovne procese, kar vodi v debelost, sladkorno bolezen tipa 2 in presnovni sindrom kasneje v življenju (8). Vplivajo na povečanje velikosti in števila adipocitov, tako da preusmerijo mezenhimske matične celice v adipocite in povečajo kopičenje trigliceridov v zrelih adipocitih. Spremenijo delovanje hipotalamusa, ki uravnava tek. Povzročijo spremenjeno organizacijo in delovanje dopaminergičnih poti v možganih, kar vodi do trajnih sprememb obnašanja, ki je bolj impulzivno in odvisniško. Vplivajo lahko tudi preko epigenetskih sprememb, kot so metilacija DNK, acetilacija in druge modifikacije histonov, s čimer spremenijo uravnavanje hormonov, presnovne poti ter migracijo in diferenciacijo celic. Epigenetske spremembe lahko vztrajajo vse življenje. HM, ki so povezani z debelostjo, prikazujemo v Tabeli 1 (8).

Tabela 1. Kemijske spojine, ki vplivajo na debelost.

Kemijska spojina	Izvor	Mehanizem delovanja
cigaretni dim	kajenje	prenatalna izpostavljenost: spremembe v razvoju živčevja ↑ verjetnost prezgodnjega poroda nizka porodna teža
policiklični aromatični ogljikovodiki	izgorevanje fosilnih goriv	↑ kopičenje visceralnega maščevja vnetje
tributiltin	sestavni del barv in polivinilklorida	aktivacija PPAR ↑ diferenciacija adipocitov
bisfenol A	plastika in epoksi smole	estrogeni učinek ↓ proliferacija progenitorne živčne celice
zaviralci gorenja	v proizvodnji pohištva in elektronike	↑ adipogeneza ↑ glukozna intoleranca
poliklorirani bifenili	hladilne tekočine, plastifikatorji, zaviralci gorenja	spremenjeno delovanje ščitnice spremenjena presnova kopičenje v adipocitih
ftalati	plastifikatorji, lepila, predmeti za osebno nego	↑ diferenciacija adipocitov
perfluorooktanska kislina	lubrikanti, premazi proti prijemanju in madežem	↑ inzulin ↑ leptin

Legenda: PPAR – jedrni receptor, ki ga aktivira peroksisomski proliferator.

MOŠKA PLODNOST IN MODA

V številnih raziskavah so pokazali zmanjšanje plodnosti pri moških zaradi spremenjenega izločanja hormonov ter napredujoče zmanjšanje mod in zmanjšanje kakovosti semena (9). Opisane spremembe so lahko posledica izpostavljenosti HM v okolju. HM imajo običajno anti-androgeni ali estrogeni učinek. Motijo nastanek ali delovanje steroidnih hormonov, običajno zaradi spremenjenega delovanja na 5 α - reduktazno in aromatazno aktivnost (10). Dobro poznani so učinki ftalatov, ki pri ljudeh znižujejo koncentracijo androgenov ter zmanjšajo kakovost semenčic in njihovo gibljivost (11). Bisfenol A (BPA) se veže na estrogenska receptorja ER- α in ER- β , kar ima estrogenski učinek in zmanjša nastanek testosterona v modih. S tem se zmanjšata število in gibljivost semenčic, prizadeta pa je tudi DNK semenčic (12). Z zmanjšano plodnostjo povezujejo tudi težke kovine, kot so živo srebro, svinec in kadmij, ki lahko vplivajo neposredno na Leydigove celice, zmanjšajo koncentracijo testosterona, vplivajo na število in gibljivost semenčic ter spremenijo njihovo morfolgijo in fragmentacijo DNK (13). Ftalate povezujejo tudi z večjo pojavnostjo razvojnih nepravilnosti spolovil (npr. hipospadijo) in z rakom germinalnih celic mod, PBA pa s kasnejšima pubarho in adrenarho (13). HM lahko motijo delovanje hipofizno-gonadne osi in lahko povzročajo zakasnitev pubertete (npr. dioksin, pesticidi in svinec) ali pospešitev pubertete (poliklorirani bifenili) (13,14,15).

ŽENSKA NEPLODNOST IN JAJČNIKI

BPA je najboljše raziskan HM, ki zmanjšuje plodnost ženske preko več mehanizmov. Moti folikulogenezo in steroidogenezo, spremeni morfolgijo jajčnikov in maternice, poveča tveganje endometriozе in zmanjšuje verjetnost vgnezenja zarodka (16,17). Motnje steroidogeneze so odvisne od odmerka. Nizki odmerki BPA (0,1–10 μ M) povečajo koncentracijo progesterona preko povečanega izražanja encimov citokroma P450, ki sodelujejo v steroidogenezi. Višji odmerki (1–100 μ M) zmanjšajo delovanje encima aromataza in povzročajo znižane koncentracije estradiola (18). Visoki odmerki (> 200 μ M) preko aktivacije receptorja za aril ogljikovodike

zmanjšajo izražanje encimov, ki so potrebni za sintezo estradiola, in povečujejo izražanje encimov, ki ga razgrajujejo (19). Neodvisno od ostalih učinkov se kompetitivno veže na ER in deluje kot estrogen (13). Fenoli inducirajo apoptozo in avtofagijo granuloznih celic jajčnikov, kar vodi v folikularno atrezijo in odpoved jajčnikov. Na živalskih modelih so dokazali, da 2,3,7,8-tetraklorobenzo-p-dioksin (TCDD), ki je prisoten pri izgorevanju, deluje transgeneracijsko in zmanjša primordialne folikle tudi pri potomcih izpostavljene živali (20). Med težkimi kovinami so dobro znani učinki svinca, arzena in živega srebra, ki vplivajo na morfologijo jajčnikov ter zmanjšajo število primarnih foliklov in njihovo rast. Živo srebro poveča tveganje za spontani splav, prezgodnji porod in prirojene malformacije. Kadmij poveča izločanje LH, vodi v nenormalno rast foliklov ter tudi kasnejše zmanjšanje antralnih foliklov in s tem nizek AMH. Kadmij povezuje s prezgodnjo odpovedjo jajčnikov in s sindromom policističnih jajčnikov (13).

NADLEDVIČNA ŽLEZA

Nadledvična žleza je zaradi dobre prekrvljenosti, visoke lipofilnosti in prisotnosti encimov citokrom P450, ki proizvajajo proste radikale, zelo občutljiva na HM. Povzročajo namreč toksičnost adrenalnega korteksa s stimulacijo ali inhibicijo steroidogenih encimov, kot so steroidogeni akutni regulatorni protein (StAR), aromataza ter 3β -, 11β - in 17β -hidroksisteroidna dehidrogenaza (21). Na drugi strani herbicid 2-kloro-s-triazin poveča izražanje CYP19 ter s tem aktivnost aromataze in izločanje estrogenov iz nadledvične žleze. Pesticid DDT moti delovanje glomerulne in retikularne cone. Fascikularna cona je bila prizadeta z večjimi odmerki, ki so povzročali toksičnost. Na živalskih modelih so dokazali tudi zavrt razvoj retikularne cone in motnje v razvoju spola. Zmanjšan je tudi razvoj adrenalne sredice, manjša je sinteza tirozinske kinaze, kar vodi do nizkega izločanja adrenalina (13).

OBŠČITNIČNE ŽLEZE

HM, ki vplivajo na obščitnične žleze, so poliklorirani bifenoli, polibromirani difenil-etri (PBDE), dikloro-difenil-trikloroetan (DDT) in drugi insekticidi. V raziskavi so z masno spektrometrijo analizirali tkivo tumorjev obščitničnih žlez in določili celične presnovke. V 99 % so bili prisotni presnovki DDT in v 50 % presnovki bifenolov. Višje koncentracije presnovkov PBDE so sovpadale z nižjimi vrednostmi serumskega kalcija. Presnovki DDT so bili povezani z višjimi koncentracijami purinov in pirimidinov. V normalnih obščitničnih žlezah presnovkov HM niso zaznali (22).

ZAKLJUČEK

Hormonski motilci lahko spremenijo sintezo, transport in delovanje hormonov, s čimer povzročajo različne bolezni. Kompleksni mehanizmi, preko katerih delujejo hormonski motilci, so za zdaj raziskani samo v manjši meri. Na osnovi ključnih značilnosti lahko hitreje opredelimo kemijske spojine, ki delujejo kot hormonski motilci. V prihodnje bo potrebnih več raziskav, da bi opredelili zanesljive označevalce in teste za diagnosticiranje zgodnjih učinkov hormonskih motilcev.

LITERATURA

1. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev* 2015;36:E1–E150.
2. Kassotis CD, Vandenberg LN, Demeneix BA, Porta M, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:719–730.
3. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1245–55.

4. Fagin D. Toxicology: The learning curve. *Nature* 2012;490:462-5.
5. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33:378-455.
6. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:45-57.
7. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:868-913.
8. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:653-61.
9. Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, et al. Effects of Bisphenols on Testicular Steroidogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:373.
10. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:241-58.
11. Pant N, Pant A, Shukla M, Mathur N, Gupta Y, Saxena D. Environmental and experimental exposure of phthalate esters: the toxicological consequence on human sperm. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:507-14.
12. Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci* 2009;85:742-52.
13. Guarnotta V, Amodei R, Frasca F, Aversa A, Giordano C. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. *Int J Mol Sci* 2022;23:5710.
14. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Impact of phthalate and BPA exposure during in utero windows of susceptibility on reproductive hormones and sexual maturation in peripubertal males. *Environ Health* 2017;16:69.
15. Sergeev O, Burns JS, Williams PL, Korrick SA, Lee MM, Revich B, et al. The association of peripubertal serum concentrations of organochlorine chemicals and blood lead with growth and pubertal development in a longitudinal cohort of boys: a review of published results from the Russian Children's Study. *Rev Environ Health* 2017;32:83-92.
16. Wang W, Hafner KS, Flaws JA. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;276:157-64.
17. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol* 2013;42:224-31.
18. Zhou W, Liu J, Liao L, Han S, Liu J. Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008;283:12-8.
19. Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reprod Toxicol* 2013;42:58-67.
20. Yu K, Zhang X, Tan X, Ji M, Chen Y, Wan Z, et al. Multigenerational and transgenerational effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on ovarian reserve and follicular development through AMH/AMHR2 pathway in adult female rats. *Food Chem Toxicol* 2020;140:111309.
21. Hampel R, Kubátová J, Stárka L. Steroids and endocrine disruptors--History, recent state of art and open questions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:217-23.
22. Hu X, Saunders N, Safley S, Smith MR, Liang Y, Tran V, et al. Environmental chemicals and metabolic disruption in primary and secondary human parathyroid tumors. *Surgery* 2021;169:102-8.

AKUTNA JETRNA PORFIRIJA

ACUTE HEPATIC PORPHYRIA

BORUT ŠTABUC

IZVLEČEK

Porfirije so redke presnovne bolezni, ki so posledice motenj v sintezi hema. Glede na glavne klinične manifestacije jih delimo na kožne (fotosenzibilne) porfirije in akutne jetrne porfirije. Akutne jetrne porfirije so posledica čezmerne proizvodnje prekursorjev porfirina, δ -aminolevulinske kisline in porfobilinogena v jetrih, simptomi pa so posledica poškodbe, predvsem živčnega sistema. Akutna intermitentna porfirija je najpogostejša oblika jetrnih porfirij. Večina bolnikov je ženskega spola, bolezen pa je redka pred puberteto ali po menopavzi. Pred nastopom osrednjih simptomov se pojavijo prodromi, ki lahko trajajo več dni in se najpogosteje kažejo kot utrujenost, nemir, nespečnost in motnje koncentracije, ki jim sledijo postopno vse hujše bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in subtilni nevrološki znaki. Z analizo naključnega vzorca urina na δ -aminolevulinsko kislino in porfobilinogena izključimo ali potrdimo diagnozo akutna jetrna porfirija. Standardno zdravljenje akutnih zagonov akutne jetrne porfirije sta infuzija glukosaliničnih tekočin in hemin. Givosiran, interferenčno zdravljenje RNK, zavira izražanje jetrne sintaze δ -aminolevulinske kisline 1 s posledičnim zmanjšanim kopičenjem δ -aminolevulinske kisline in porfobilinogena. Tovrstno zdravljenje pomembno zmanjša potrebo po uporabi hemina in analgetikov ter število akutnih napadov.

Ključne besede: porfirije, akutna jetrna porfirija, hemin, givosiran.

ABSTRACT

Porphyrias are rare metabolic disorders caused by defects in heme synthesis. The diseases have been grouped as acute hepatic porphyrias and photocutaneous porphyrias. The acute porphyrias are due to hepatic overproduction of the porphyrin precursors, delta aminolevulinic acid and porphobilinogen, and the symptoms are caused by injury primarily to the nervous system. Acute intermittent porphyria is the acute type most often encountered in clinical practice. The typical patient with an attack of acute intermittent porphyria is a previously healthy young woman who has had several days of severe fatigue and an inability to concentrate, followed by progressively worsening abdominal pain, nausea, vomiting, and subtle neurologic signs. By analyzing a random urine sample for delta aminolevulinic acid and porphobilinogen, we rule out or confirm the diagnosis of acute hepatic porphyria. Infusion of glucosaline fluids and hemin are standard treatments for acute episodes of acute hepatic porphyria. Givosiran, an RNA interference therapy, inhibits the expression of hepatic delta-aminolevulinic acid synthase 1 with consequent reduced accumulation of delta

aminolevulinic acid and porphobilinogen. This type of treatment significantly reduces the need to use hemin and analgesics and significantly reduces the number of acute attacks.

Keywords: porphyrias, acute hepatic porphyria, hemin, givosiran.

UVOD

Porfirije so redke presnovne bolezni, ki jih povzročajo prirojene ali pridobljene encimske motnje v sintezi hema. V poti nastanka hema je udeleženih osem encimov in okvara posameznega encima povzroči eno od osmih porfirij. Glede na glavne klinične manifestacije delimo porfirije na kožne (fotosenzibilne) porfirije in akutne (jetrne) porfirije.

Kožne porfirije nastanejo zaradi čezmernega kopičenja fotosenzibilnih porfirinov v jetrih ali v kostnem mozgu. Poznamo štiri tipe kožnih porfirij: porfirija cutanea tarda (PCT), X-vezana dominantna protoporfirija (XLDPP), kongenitalna eritropoetska porfirija (CEP) in eritropoetska porfirija (EPP) (1,2).

Akutne jetrne porfirije (*angl.* acute hepatic porphyrias, AHP) nastanejo zaradi čezmernega kopičenja prekurzorjev porfirina, δ -aminolevulininske kisline in porfobilinogena v jetrih. Povzročajo akutne nevrovisceralne simptome, ki zahtevajo pogoste hospitalizacije in pomembno zmanjšajo kakovost življenja. Med akutne jetrne porfirije (AHP) uvrščamo akutno intermitentno porfirijo (AIP), porfirijo zaradi pomanjkanja dehidrataze δ -aminolevulininske kisline, dedno koproporfirijo in variegatno porfirijo. Dedna koproporfirija in variegatna porfirija sta podobno kot kožne porfirije tudi fotosenzibilni (3).

Akutna intermitentna porfirija (AIP)

AIP, najpogostejša vrsta AHP (približno 80 % primerov), je posledica pomanjkanja hidroksimetilbilanske sintaze (porfobilinogen deaminaze), tretjega encima v biosintezni poti hema. V osnovi bolezen nastane zaradi čezmerno izraženega gena sintaze 1 aminolevulininske kisline (ALAS1), ki povzroči povečanje koncentracije nevrotoksičnih intermediatov δ -aminolevulininske kisline (ALA) in porfobilinogena (PBG). Ti se kopičijo v telesu, kar vodi do značilnih znakov in simptomov bolezni (4). Mutacije so avtosomno dominantne. Čeprav moški in ženske enako pogosto podedujejo mutacije, večinoma zbolevaro ženske v rodni dobi. V Evropi in Ameriki je razširjenost (prevalenca) mutacij približno 1/2000 oseb. Akutni napadi se pojavijo pri manj kot 10 % ogrožene populacije zaradi vpliva okoljskih dejavnikov, zdravil, ki inducirajo citokrom P450, prehrane in hormonskih nihanj (5,6). Razširjenost akutne intermitentne porfirije v Evropi ocenjujejo na 1/75.000, medtem ko je porfirija variegata približno dvakrat redkejša, dedna koproporfirija pa izjemno redka (7).

KLINIČNA SLIKA

Večina bolnikov je ženskega spola, bolezen pa se redko pojavi pred puberteto ali po menopavzi (8). Pred nastopom osrednjih simptomov se pojavijo prodromi, ki lahko trajajo več dni, in se najpogosteje kažejo kot utrujenost, nemir, nespečnost in motnje koncentracije (9), ki jim sledijo postopno vse hujše bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in subtilni nevrološki znaki, kot so šibkost ali bolečine v udih, periferna nevropatija, anksioznost, zmedenost in halucinacije. Generalizirane konvulzije se pojavijo pri 20 % bolnikov, nevrološki simptomi pa lahko napredujejo v parezo udov in paralizo dihalnih mišic. Bolniki imajo pogosto dolgotrajno hipertenzijo in/ali kronično ledvično bolezen. Zaradi spremljajočih psihiatričnih simptomov

je večje tveganje samomorilnosti.

Ob kliničnem pregledu lahko ugotovljamo tahikardijo, hipertenzijo in potenje (10,11).

Laboratorijske preiskave ne pokažejo posebnosti, z izjemo hiponatremije in blago patološkega hepatograma.

Pregledna slika trebuha lahko pokaže paralitični ileus. Analgetiki, vključno z opiodi, bistveno ne zmanjšajo bolečine (10).

Diferencialna diagnoza

Zaradi nespecifičnih simptomov AIP pogosto spregledamo in napačno opredelimo kot akutno bolečino v trebuhu, sindrom razdražljivega črevesa, Crohnovo bolezen, endometriozo, dismenorejo, Guillain-Barréjev sindrom, polinevropatijo ali celo fibromialgijo in psihosomatsko bolezen (12).

Bolniki navadno prebolijo le nekaj akutnih epizod, ponavljajoče se akutne napade pa ima manj kot 10 % bolnikov. V večini primerov AIP odkrijemo zelo pozno, lahko celo 15 let od nastopa prvih simptomov. Zaradi akutne hude bolečine v trebuhu imajo bolniki pogosto kirurški poseg. Približno 15 % bolnikov je imelo pred diagnozo AIP kolektomijo, 13 % apendektomijo in kar 18 % histerektomijo (3).

DIAGNOSTICIRANJE

Barva svežega urina pri akutni porfiriji ni spremenjena, saj sta δ -aminolevulonska kislina in porfobilinogen brezbarvna. Le če je urin pri sobni temperaturi daljši čas izpostavljen svetlobi, se zaradi porfirinom podobnim pigmentom obarva temno rdečkasto. Pri akutnih porfirijah je koncentracija porfobilinogena v urinu zvišana več kot desetkrat nad normalno vrednost. Najdba je specifična in zadošča za uvedbo zdravljenja. 24-urno zbiranje urina med akutno epizodo ni potrebno, saj zadostuje določitev koncentracije porfobilinogena (in kreatinina) v naključnem urinskem vzorcu.

Ob sumu na AHP lahko z analizo naključnega vzorca urina na PBG in ALA izključimo ali potrdimo diagnozo AHP. Optimalni čas za analizo je med napadom, a lahko testiranje ob sumu na AHP opravimo kadar koli. Glede na rezultat biokemijske analize bolezen dodatno potrdimo z genetskim testiranjem (10).

ZDRAVLJENJE

Bolniki z znano AHP se morajo izogibati sprožilnim dejavnikom, kajenju, stresu, alkoholu, posebnim dietam, stradanju, okužbam in določenim zdravilom (Tabela 1). Posebno pozornost moramo posvetiti hormonskim spremembam med menstruacijskim ciklom.

Ob zdravljenju akutne epizode moramo prepoznati in prekiniti uporabo zdravil, ki lahko sprožijo ali poslabšajo bolezen (Tabela 1). Bolniki potrebujejo infuzijo (najbolje 10-odstotne glukoze v 0,45 % NaCl), antiemetik in analgetik ter po potrebi zdravila za obvladovanje krčev.

Za specifično zdravljenje akutne porfirije uporabljamo hemin (Normosang, Orphan Europe), ki inhibira pot sinteze hema in ustavi nastajanje nevrotoksičnih presnovkov. Zdravilo prejmejo bolniki enkrat na dan v odmerku 3–4 mg/kg telesne mase v 30-minutni infuziji. Bolečine in slabost izzvenijo po štirih dneh. Bolnik lahko odide domov, ko ne potrebuje analgetikov in je sposoben zadostnega energijskega vnosa. Učinek zdravljenja s heminom ni takojšen.

Hemin ni indiciran za preprečevanje akutnih napadov, kronične bolečine ali za izboljšanje kakovosti življenja. Zaradi večjega tveganja prevelikega odmerjanja železa in nastanka tromboz je preventivno zdravljenje s heminom prepovedano.

Kot zadnja možnost zdravljenja hudih oblik bolezni je do nedavnega bolnikom, odpornim na hemin, preostala le presaditev jeter (10).

V zadnjem letu je tudi v Sloveniji na voljo novo zdravljenje AHP z givosiranom, dvoverižno majhno interferenčno ribonukleinsko kislino (siRNA), ki povzroči razgradnjo ALAS1, informacijske ribonukleinske kisline (mRNK) v hepatocitih, preko interference z RNK, kar povzroči znižanje ALAS1mRNK ter s tem znižanje ravni nevrotoksičnih intermediatov ALA in porfobilinogena PBG v krvnem obtoku, ključnih povzročiteljev napadov in drugih simptomov AHP.

V raziskavi Envision, nadzorovani s placebom, so pri bolnikih z AHP, ki so enkrat na mesec prejeli givosiran v odmerku 2,5 mg/kg, 14 dni po prvem odmerku opazili mediano zmanjšanje vrednosti urinske ALA za 83,7 % in PBG za 75,1 % glede na izhodiščne vrednosti. Največje zmanjšanje ravni ALA in PBG so dosegli pri približno tretjem mesecu, in sicer za 93,8 % pri ALA ter za 94,5 % pri PBG, in se po nadaljnjem zdravljenju ni spremenilo.

Tabela 1. Varnost zdravil pri bolnikih z akutno porfirijo.

Zdravilo	Varnost uporabe
fenitoin	ni varna
barbiturati	ni varna
valproat	ni varna
karbamazepin	ni varna
primidon	ni varna
klonazepam	verjetno ni varna
lorazepam	verjetno varna
gabapentin	verjetno varna
magnezijev sulfat	verjetno varna
propofol	verjetno varna
ketamin	verjetno ni varna
oralni kontraceptivi	ni varna
progestini	ni varna
spironolakton	ni varna
furosemid	verjetno varna
klorpromazin	verjetno varna
ibuprofen	verjetno varna
opiatni analgetiki	verjetno varna
difenhidramin	verjetno varna
litij	verjetno varna
aminoglikozidi	verjetno varna
penicilinski antibiotiki	verjetno varna
sulfonamidi	verjetno ni varna
eritromicin	verjetno ni varna
flukonazol	verjetno ni varna
nitrofurantoin	verjetno ni varna
rifampicin	verjetno ni varna
varfarin	verjetno varna

Opomba: Manj varna zdravila naj bi previdno uporabili le ob odsotnosti manj tveganih načinov zdravljenja, za kratek čas in le za nujno zdravljenje. Podrobnejše zbirke zdravil so dosegljive na: <http://porphyriadrugs.com>, <http://www.porphyrifoundation.com> in <http://www.drugs-porphyrria.org>.

Štiriindevetdeset bolnikov z AHP (89 bolnikov z AIP) je šest mesecev enkrat mesečno prejelo subkutano injekcijo givosirana v odmerku 2,5 mg/kg ali placeba. Med raziskavo je bila dovoljena uporaba hemina za zdravljenje akutnih napadov porfirije. Mediana starosti bolnikov v raziskavi je bila 37,5 leta (19–65 let), 89,4 % je bilo žensk. V skupinah ni bilo razlik

glede števila predhodnih akutnih napadov, predhodnega zdravljenja s heminom ter uporabe analgetikov in/ali opioidov.

Givosiran je v primerjavi s placebom zmanjšal število akutnih napadov za 74 % pri vseh vnaprej določenih skupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo in izhodiščnim indeksom telesne mase (ITM). Potreba po zdravljenju s heminom se je zmanjšala za 77 %, potreba po uporabi opioidnih zdravil pa za 33 %.

V bolnikovi celoviti oceni sprememb v zdravstvenem stanju (*angl.* patient global impression of change, PGIC) je večji delež bolnikov z AHP, ki so se zdravili z givosiranom (61,1 %), od pričetka raziskave ocenil svoje splošno stanje kot »bistveno izboljšanje« ali »precejšnje izboljšanje« v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (20 %) (13).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI IN KAKOVOST ŽIVLJENJA

Pred letom 1980 je bila smrtnost bolnikov z AHP do 25 % (11), a sta zgodnje prepoznanje bolezni in specifično zdravljenje močno izboljšali napoved izida bolezni. Akutna porfirija je povezana z večjim tveganjem kronične ledvične bolezni in okvare jeter, večje pa je tudi tveganje raka jetrnih celic (14).

Nepredvidljivi, akutni in izčrpavajoči napadi so lahko življenjsko nevarni, zato bolniki v obdobju med posameznimi napadi doživljajo izrazit strah in tesnobo ter kronične simptome, ki pomembno vplivajo na vsakodnevno delovanje in kakovost življenja (QoL). Bolniki z AHP se na lestvici QoL uvrščajo na podobno mesto kot bolniki s kroničnimi boleznimi, kot sta ulcerozni kolitis in kronična obstruktivna pljučna bolezen (15).

LITERATURA

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *Lancet* 2010;375:924–37.
2. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012;120:4496–504.
3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142:439–50.
4. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* 2015;8:201–14.
5. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat* 2016;37:1215–22.
6. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:849–57.
7. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:849–57.
8. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:95–100.
9. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study. *Mol Genet Metab* 2016;119:278–83.
10. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrria. *N Engl J Med* 2017;377:862–72.
11. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, Bloomer JR. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996;65:269–73.
12. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E; Gruppo Italiano Porfiria (GrIP) et al. Acute hepatic porphyria signs & symptoms-Thinkporphyria. *Eu. Eur J Intern Med* 2014;25:497–505.
13. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró P A, Rees D C, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020; 382:2289–301.
14. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DE. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with acute hepatic porphyria. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:1063–71.
15. Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology* 2020;72:1546–58.



**SPECIALISTIČNA
OBRAVNAVA V
USMERJENIH
INTERNISTIČNIH
STROKAH**

9/

ZAKAJ IN KAKO NAPOTITI BOLNIKA S HIPERTENZIJO V SPECIALISTIČNO AMBULANTO?

WHY AND HOW TO REFER A PATIENT WITH HYPERTENSION TO A SPECIALIST OUT-PATIENT CLINIC

**PRIMOŽ DOLENC¹, BARBARA SALOBIR¹,
ANDREJ ERHARTIČ¹, JANA BRGULJAN HITIJ^{1,2}**

IZVLEČEK

Večina bolnikov s hipertenzijo za vzpostavitev in vzdrževanje urejenega krvnega tlaka potrebuje več kot eno zdravilo. Kljub učinkovitim antihipertenzivnim zdravilom ter ustreznemu predpisovanju in jemanju zdravil del bolnikov ne dosega ciljnih vrednosti krvnega tlaka. Njihova obravnava je zahtevna, zato jih zdravniki družinske medicine pogosto napotijo v različne specialistične ambulante. Ti bolniki imajo lahko primarno (esencialno) hipertenzijo ali sekundarno hipertenzijo in jih podrobneje obravnavamo na specialistični ravni. Od leta 2011 večino bolnikov s hipertenzijo v Sloveniji obravnavamo v referenčnih ambulantah, najbolj učinkovit pristop pri njihovem zdravljenju pa je multidisciplinarna obravnava z različnimi profili zdravstvenih udeležencev. V ambulantni za hipertenzijo obravnavamo bolnike s hipertenzijo in sumom na sekundarno hipertenzijo, mlajše bolnike s težjo obliko hipertenzije, bolnike z odporno hipertenzijo, bolnike, ki potrebujejo podrobnejšo oceno s hipertenzijo povzročenih okvar organov, in bolnike, pri katerih je hipertenzija nastala nenadno ali se je hitro poslabšala. V ambulantno za hipertenzijo sodijo tudi nekatere druge skupine bolnikov s pridruženimi boleznimi, ki potrebujejo ustrezno obravnavo. Ker je krvni tlak zelo spremenljiv, sta pomembna dela obravnave pred napotitvijo v ambulantno za hipertenzijo natančno izmerjen in ocenjen krvni tlak ter skrbno vodena bolnikova dokumentacija o krvnem tlaku, morebitnih opravljenih preiskavah ter neželenih učinkih zdravil in njihovi učinkovitosti.

Ključne besede: hipertenzija, specialistična ambulanta, napotitev, krvni tlak, določitev krvnega tlaka, srčno-žilna bolezen, hipertenzija bele halje, nujna stanja.

ABSTRACT

Most patients with hypertension require more than one antihypertensive drug to achieve and maintain a controlled blood pressure. Despite effective antihypertensive drugs, appropriate prescribing and taking of drugs, some patients do not reach their target blood pressure values. Their treatment is challenging, and family medicine doctors often refer them to various specialist out-patient clinics – these patients may have primary (essential) or

secondary hypertension and are treated with more specifics at a specialist level. Since 2011, most patients with hypertension in Slovenia have been treated in general practice referral clinics. The most effective approach to their treatment is multidisciplinary treatment with different profiles of healthcare workers. In the hypertension outpatient clinic, we treat hypertensive patients with suspected secondary hypertension, younger patients with a severe form of hypertension, patients with resistant hypertension, patients who need a detailed assessment of organ damage caused by hypertension, patients in whom hypertension occurred suddenly or rapidly worsened. Some other groups of patients with various concomitant diseases also belong in the hypertension outpatient clinic, when it is important that they are properly evaluated and treated. Since blood pressure is highly variable, an important part of the patient's assessment before referral to the hypertension clinic is the accurate measurement and assessment of the patient's blood pressure, as well as carefully managed patient documentation – about his blood pressure, already performed medical tests, a possible known adverse drug effects and antihypertensive drug effectiveness.

Keywords: hypertension, outpatient clinic, referral, blood pressure, blood pressure determination, cardiovascular disease, white coat hypertension, emergencies.

UVOD

Arterijska hipertenzija poveča tveganje za srčno-žilni dogodek v povprečju za več kot dvakrat in je vzrok približno tretjine vseh aterosklerotičnih srčno-žilnih dogodkov, zaradi hipertrofije srčne mišice in kasnejšega pešanja srca pa je vzrok polovice vseh oblik srčnega popuščanja (1). Hipertenzija je zelo pogosto bolezensko stanje. V večini sistemov zdravstvenega varstva bolnike s hipertenzijo obravnavamo v primarni zdravstveni oskrbi.

Najpogostejši razlog za obisk v ambulanti družinske medicine je arterijska hipertenzija in največji delež kroničnih bolnikov, ki so vodeni v referenčnih ambulantah, ima arterijsko hipertenzijo (2). Večina kroničnih bolnikov ima hkrati več bolezni. Bolniki z arterijsko hipertenzijo imajo pogosto tudi sladkorno bolezen, povišane vrednosti maščob v krvi in druga kronična stanja, ki zahtevajo celosten in v bolnika usmerjen pristop k trajnosti obravnave (1,2).

ZAKAJ NAPOTITI BOLNIKA S HIPERTENZIJO V SPECIALISTIČNO AMBULANTO

Hipertenzija je različnih stopenj in zelo raznovrstna. Velika večina bolnikov s hipertenzijo za vzpostavitev in vzdrževanje urejenega krvnega tlaka potrebuje več kot eno zdravilo. Približno 15 % bolnikov uvrščamo med t. i. odporne bolnike, saj kljub trem ustreznim antihipertenzivnim zdravilom v polnem odmerku ne dosežejo ciljne vrednosti krvnega tlaka (1). Obravnava teh bolnikov je zahtevna, zato jih zdravniki družinske medicine pogosto napotijo k različnim specialistom, na primer kardiologu, nefrologu, endokrinologu in drugim subspecialistom oz. zdravnikom, ki imajo več usmerjenega znanja in izkušenj s področja hipertenzije, tj. k specialistu za hipertenzijo (»hipertonologu«) (1,3). Pri večini bolnikov s hipertenzijo ne poznamo vzroka za njihovo stanje – govorimo o primarni (esencialni) hipertenziji, medtem ko pri približno 5 % bolnikov razlog hipertenzije lahko odkrijemo – gre za sekundarno hipertenzijo. Ti bolniki potrebujejo dodatno diagnosticiranje, zdravljenje ali intervencijo, da se njihovo stanje popravi, zato so pogost razlog za napotitev (1,4).

Pri obravnavanju hipertenzije je najbolj učinkovit multidisciplinarni pristop z različnimi profili zdravstvenih udeležencev. Zdravnik družinske prakse obravnava večino bolnikov s hipertenzijo, medicinske sestre podrobno spremljajo bolnike, specialisti različnih področij in farmacevti pa dodatno poučijo bolnika o posebnostih zdravil. V idealnih okoliščinah bi morali za uspešno doživljenjsko obravnavo hipertenzije doseči tesno medsebojno sodelovanje, kar je razvidno tudi iz raziskav (1–4,5).

V Republiki Sloveniji se je v letu 2011 spremenil sistem dela v družinski medicini. Prve ambulate družinske medicine so postale referenčne ambulate in od tedaj se njihovo število s povečevanjem obsega obravnavanih kroničnih nenalezljivih bolezni nenehno povečuje. Z referenčnimi ambulantami je prišlo do pomembnih sprememb v vodenju bolnikov z arterijsko hipertenzijo, saj je v oskrbo vključena tudi diplomirana medicinska sestra s posebnimi znanji, vodenje bolnikov pa temelji na potrjenem protokolu za vodenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo, kar zmanjšuje razlike v vodenju med izvajalci (2). Poleg hipertenzije so v referenčnih ambulantah vodeni tudi bolniki z astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), sladkorno boleznijo, ishemično srčno boleznijo, depresijo in osteoporozo (6).

Klinični oddelek za hipertenzijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je eden evropskih Centrov odličnosti za hipertenzijo (*angl.* Hypertension Excellence Centre), ki jih potrjuje Evropsko združenje za hipertenzijo (*angl.* European Society of Hypertension). Poleg klinične obravnave bolnikov z visokim krvnim tlakom so ti centri dejavni na področju izobraževanja in raziskovalne (eksperimentalne/klinične/epidemiološke) dejavnosti. Vsak center odličnosti Evropskega združenja za hipertenzijo ima lahko eno ali več sodelujočih podenot. Klinike za hipertenzijo zagotavljajo visoko raven strokovnega znanja in zmogljivosti za merjenje krvnega tlaka in tudi vključenosti v raziskave. V centrih poteka podrobnejše ocenjevanje celotnega srčno-žilnega tveganja in s hipertenzijo povzročenih poškodb organov (7).

NENUJNA NAPOTITEV BOLNIKA S HIPERTENZIJO V SPECIALISTIČNO AMBULANTO

Pri nujnih in nenujnih napotitvah mora napotnica vsebovati vse pomembne podatke o hipertenziji in pridruženih boleznih ter o dotedanem zdravljenju in opravljenih preiskavah. Natančno je potrebno navesti vzrok napotitve in opredeliti problem, za katerega želimo ukrepanje ali odgovor (1,3,4). V Ambulanti za hipertenzijo sprejemamo napotnice s stopnjo nujnosti redno, hitro ali zelo hitro, medtem ko napotitve s stopnjo nujnosti nujno sodijo v urgentno službo. Pregled bolnika, ki je bil pregledan in obravnavan v urgentni službi in napoten v Ambulanto za hipertenzijo s stopnjo napotnice nujno ni smiseln. V tem primeru moramo razmisliti o napotitvi na nadaljnjo obravnavo v bolnišničnem okolju.

Pri arterijski hipertenziji je v določenih okoliščinah potrebna napotitev na rutinsko specialistično oceno in zdravljenje, pri čemer moramo upoštevati, da je oskrba bolnikov s hipertenzijo zunaj ambulate ali v ambulanti lahko različna in odvisna od organizacije zdravstvenega varstva v posamezni državi (1,4). Rutinsko specialistično oceno in zdravljenje potrebujejo:

- bolniki, pri katerih obstaja sum na sekundarno hipertenzijo;
- mlajši bolniki (< 40 let) s hipertenzijo 2. ali 3. stopnje, pri katerih moramo izključiti možnost sekundarne hipertenzije;
- bolniki z odporno (rezistentno) hipertenzijo, tj. neurejeno hipertenzijo z ustrezno kombinacijo treh antihipertenzivnih zdravil v največjih odmerkih;
- bolniki, pri katerih bi podrobnejša ocena s hipertenzijo povzročenih okvar organov

vplivala na odločitve o zdravljenju;

- bolniki z nenadnim nastankom hipertenzije (pri čemer je bil krvni tlak prej normalen) ali bolniki z iztirjenjem prej nadzorovane hipertenzije;
- druge klinične okoliščine, ki po mnenju družinskega zdravnika ali drugega specialista potrebujejo dodatno obravnavo specialista za hipertenzijo. V to skupino sodijo bolniki s pridruženimi boleznimi, pri katerih je dober nadzor krvnega tlaka ključen za zdravljenje pridružene bolezni (npr. nekateri onkološki bolniki, bolniki, ki potrebujejo kirurški poseg, bolniki zelo velikim srčno-žilnim tveganjem, ki ne dosegajo ciljnega krvnega tlaka).

Pregled v Ambulanti za hipertenzijo svetujemo tudi ženskam po porodu, ki so imele med nosečnostjo preeklampsijo ali eklampsijo, in sicer ne glede na kasnejše vrednosti krvnega tlaka. Pri njih je tveganje nastanka hipertenzije in srčno-žilnih zapletov kasneje pomembno povečano (8).

Poudariti moramo, da izmerjena višina krvnega tlaka nikakor ni edino merilo za napotitev bolnika v specialistično ambulanto, zato moramo vedno oceniti tudi njegovo celokupno srčno-žilno ogroženost. Krvni tlak je namreč zaradi neustreznih okoliščin merjenja lahko izrazito spremenljiv. Tehnično ustrezne meritve krvnega tlaka so predpogoj za ustrezno razvrstitev bolnikovega tveganja srčno-žilnih zapletov (9). Za ustrezno oceno bolnikovega krvnega tlaka potrebujemo več meritev krvnega tlaka ob več pregledih v ambulanti ali kombinacijo različnih vrst meritev (1,3,4,9), ki vključujejo konvencionalne meritve v ambulanti (običajno zaporedje treh meritev), samodejno merjenje krvnega tlaka v ambulanti, merjenje krvnega tlaka doma in celodnevno spremljanje krvnega tlaka. Z različnimi metodami merjenja krvnega tlaka lahko namreč izključimo različne vplive na neustrezno izmerjeno vrednost krvnega tlaka, predvsem učinek bele halje ali hipertenzijo bele halje (1,9).

NUJNA NAPOTITEV BOLNIKA S HIPERTENZIJO V URGENTNO AMBULANTO

Nujna napotitev bolnika s hipertenzijo ne sodi v redno Ambulanto za hipertenzijo. Bolnike s hipertenzijskimi nujnimi stanji moramo napotiti v ustrezno urgentno ambulanto (1,4):

- maligna hipertenzija (maligne spremembe na očesnem ozadju);
- možganskožilne bolezni (hipertenzijska encefalopatija, možganska kap, subarahnoidna krvavitev, znotrajmožganska krvavitev);
- bolezni srca in aorte (disekcija aorte, pljučni edem, akutni koronarni sindrom, novonastala atrijska fibrilacija v 48 urah po konverziji srčnega ritma);
- ledvične bolezni (akutni glomerulonefritis);
- presežek kateholaminov (feokromocitom, interakcije zdravil z zaviralci monoaminooksidaze, odtegnitvena hipertenzija).

Pri nujnih in zelo nujnih stanjih mora zdravnik družinske medicine ukrepati v skladu s strokovno doktrino in ustrezno oskrbljenega bolnika predati specialistu na urgentnem oddelku.

Obstajajo tudi manj pogoste okoliščine oz. nujna hipertenzivna stanja, ki zahtevajo, da bolnika s hipertenzijo napotimo v nujno zdravstveno službo in tudi bolnišnično oskrbo.

ZAKLJUČEK

Ker je hipertenzija zelo razširjena bolezen, je pogosto tudi sodelovanje družinskega zdravnika s specialistom, usmerjenim v hipertenzijo. Najpogostejši razlogi za posvet ali napotitev so nadaljnje diagnosticiranje ter zahtevnejša obravnava in zdravljenje hipertenzije. Pri prvi napotitvi je v veliko pomoč priložena dokumentacija z že opravljenimi preiskavami in izvidi ter opombami o morebitnih posebnostih, učinkovitosti in neželenih učinkih dotlej uporabljenih zdravil. Bolniki z urejenim krvnim tlakom napotitve k specialistu običajno ne potrebujejo.

LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041. Erratum in: *J Hypertens* 2019;37:226.
2. Petek Šter M. Referenčne ambulate – premik v zdravljenju hipertenzije. In: Dolenc P, ed. XXVI. Strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Ljubljana, 1. december 2017. Zbornik. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p.39–46.
3. Dolenc P, Popov S. Nujni pregled v ambulantni za hipertenzijo. Kdaj in zakaj? In: Dolenc P, ed. XXV. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Ljubljana, 25. november 2016. Zbornik. Ljubljana: Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo, 2016. p.19–23.
4. Brguljan Hitij J, Dolenc P, Erhartič A, Salobir B. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Skrajšana verzija. Dosegljivo 20.9.2022 na URL: <https://hipertenzija.org/wp-content/uploads/2019/12/Smernice-za-obravnavo-hipertenzije-2018.pdf>.
5. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143:427–38.
6. Ministrstvo za zdravje. Referenčne ambulate družinske medicine. Dosegljivo 20.9.2022 na URL: <http://www.referencna-ambulanta.si>.
7. Stergiou GS, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Viigimaa M, et al. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2010;28:1780–1.
8. Wu P, Hatthotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003497.
9. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293–302.

NAPOTITEV BOLNIKA V NEFROLOŠKO AMBULANTO

REFERRAL OF PATIENTS TO A NEPHROLOGY OUTPATIENT CLINIC

VANJA PERŠIČ, ANDREJA MARN PERNAT

IZVLEČEK

Pri obravnavi bolnikov z boleznimi, ki prizadenejo sečila, je pomembno, da prepoznamo bolnikove težave, jih umestimo v ustrezno klinično sliko ter povežemo z laboratorijskimi izvidi in slikovnim diagnosticiranjem. Pomembno je torej vedeti, pri komu ocenimo ledvično delovanje, koga napotimo na nadaljnjo specialistično obravnavo, h kateremu specialistu napotimo bolnika in kako hitro ga usmerimo (stopnja nujnosti). Poleg tega moramo poznati pot nefrološkega bolnika. Po odločitvi, da bolnik potrebuje nefrološko obravnavo, in po izdaji napotnice z ustrezno stopnjo nujnosti bo bolnik obravnavan bodisi v 24 urah ali pa bo prejel datum o prvem pregledu. Bolnik naj ima na prvem pregledu s seboj seznam zdravil z odmerki, ki jih prejema, laboratorijske izvide, morebitne odpustnice iz bolnišnice in izvide slikovnih preiskav. Ob koncu prvega pregleda bo bolnik prejel osnovna prva priporočila in okvirni datum kontrolnega pregleda v nefrološki ambulanti, bolj natančna priporočila pa v dodatnem izvidu v roku enega meseca ali po prejemu vseh opravljenih laboratorijskih ali drugih preiskav. Težja kot je stopnja ledvične okvare, pogostejši so kontrolni pregledi v nefrološki ambulanti. V primeru razvoja končne ledvične okvare in začetka nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi bolnik zaključi z obravnavo v nefrološki ambulanti, zato ga napotimo v eno od usmerjenih ambulant, kot so ambulanta za hemodializne bolnike, ambulanta za peritonealno dializo in ambulanta za presaditev ledvice.

Ključne besede: nefrološka ambulanta, stopnja nujnosti, ledvične bolezni.

ABSTRACT

It is of crucial importance to recognize patients with renal diseases: their symptoms, clinical presentation and correlation with laboratory values and various imaging modalities. It is recommended to know which patients need an assessment of kidney function, which patients need to be referred to a specialist and to which specialist, and with which urgency level the patients should be referred. Depending on the urgency level, the patient will be examined by a nephrologist the same day or the patient will be given the date of an appointment. Patients should be encouraged to bring a list of all medications taken regularly and their dosages, recent laboratory creatinine values, documentation of previous examinations, and information about previous illnesses and hospitalizations. At the

end of the first visit, patients receive basic information about their illness and the date of the follow-up visit, with more detailed information sent in an additional letter. As kidney damage progresses, follow-up visits become more frequent. In case of end-stage renal disease and initiation of renal replacement therapy the patient is referred to one of the outpatient nephrology clinics: Dialysis unit, Peritoneal center or Kidney transplant center.

Keywords: outpatient nephrology clinic, urgency levels, kidney diseases.

UVOD

Prepoznavanje bolnikov težav, poznavanje značilne slike različnih bolezni, ki prizadenejo sečila, in upoštevanje osnovnih krvnih laboratorijskih izvidov in preiskav seča ter ultrazvočnega (UZ) pregleda sečil so pomembni dejavniki pri obravnavi bolnikov z boleznimi sečil. S pravočasno prepoznavo bolnikov z ledvično prizadetostjo, ustrezno diagnostično obravnavo in sodobnim zdravljenjem lahko ugodno vplivamo na izid bolezni, ledvično delovanje, obolevnost in umrljivost. Zakasnela napotitev k nefrologu in pozen začetek zdravljenja pogosto vodita do podaljšane hospitalizacije, kronične ledvične okvare višje stopnje, slabše kakovosti življenja in prezgodnjega umiranja ledvičnih bolnikov.

PRI KOMU MORAMO OPREDELITI LEDVIČNO DELOVANJE IN KAKO?

V klinični praksi ledvično delovanje opredelimo z določitvijo serumske koncentracije kreatinina in z oceno hitrosti glomerulne filtracije (oGF). OGF ocenimo vsaj enkrat letno pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za razvoj ledvične bolezni:

- bolniki s sladkorno boleznijo, dolgoletno hipertenzijo in/ali srčno-žilnimi boleznimi (ishemična bolezen srca, srčno popuščanje, možgansko-žilna bolezen),
- bolniki s strukturnimi spremembami vzdolž sečnih poti z možnostjo zapore iztoka seča (hipertrofija prostate, sečni kamni),
- bolniki s sistemskimi boleznimi z možnostjo prizadetosti ledvic (npr. sistemski lupus eritematosus, Syogrenov sindrom, antifosfolipidni sindrom...),
- bolniki z družinsko obremenjenostjo z dedno ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo,
- bolniki z naključno ugotovljeno hematurijo ali proteinurijo,
- bolniki, ki dolgotrajno in redno jemljejo NSAR ali druga nefrotoksična zdravila (litij, imunosupresivni kalcinevrinski inhibitorji), še zlasti, če imajo v osnovi nizko izhodiščno oGF.

Poleg tega je potrebno oceniti GF tudi pri bolnikih:

- ki jih napotimo k nefrologu zaradi kakršnega koli razloga,
- ki jim nameravamo uvesti zdravila za zmanjšanje srčno-žilnega tveganja,
- ki so prejeli kontrastno sredstvo (2-3 dni po preiskavi),
- z že znano ledvično boleznijo ali okvaro, v primeru akutne bolezni in perioperativno.

KLINIČNA POT LEDVIČNEGA BOLNIKA

Pri bolnikih z **zmanjšanim ledvičnim delovanjem** je pomembno ugotoviti, ali gre za akutno ali kronično ledvično okvaro, saj je ukrepanje različno. Zato pri **prvič ugotovljeni** zmanjšani ledvični funkciji **ponovno določimo** oGF najkasneje v 2 tednih za izključitev akutnega

poslabšanja ledvičnega delovanja (npr. akutna ledvična okvara po uvedbi zaviralca ACE ali zaviralca receptorja za angiotenzin II). Če pri asimptomatičnem bolniku ugotovimo visoko vrednost kreatinina (npr. kreatinin nad 200 $\mu\text{mol/L}$) in močno zmanjšano oGF ($< 30 \text{ ml/min}$), ponovimo laboratorijske izvide že naslednji dan. V primeru, da je bolnik simptomatski (npr. otekanje, težko dihanje, visok krvni tlak...) ali v primeru dodatnega porasta kreatinina, ga usmerimo v urgentno nefrološko ambulantno v dopoldanskem času, sicer pa na IPP, kamor napotimo tudi prizadetega bolnika in v primeru življenje ogrožujočih zapletov (hiperkalijemija, maligna hipertenzija, pljučni edem, huda anemija (glej poglavje Napotitve in stopnje nujnosti)).

V primeru **stabilnih vrednosti** kreatinina in oGF v naslednjih 3 (ne manj) mesecih vsaj 3x določimo ledvično funkcijo in glede na vrednosti kreatinina in oGF bolnika spremljamo v ambulantni izbranega zdravnika ali pa z ustrezno stopnjo nujnosti napotimo na pregled v nefrološko ambulantno. Pri kronični ledvični bolezni moramo spremljati hitrost napredovanja ledvične bolezni. Če se oGF zmanjša za $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v 1 letu ali $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v 5 letih, nadalje ukrepamo in bolnika napotimo k nefrologu.

Poleg ocene ledvičnega delovanja opravimo tudi **pregled seča** nativno, s testnim lističem, in pregled sedimenta seča v drugem jutranjem vzorcu, lahko tudi v naključnem vzorcu seča. Prisotnost proteinurije (ali albuminurije) je diagnostični in negativni prognostični kazalec ledvične bolezni. Na pregled v nefrološko ambulantno torej usmerimo tudi bolnike s spremembami v seču. Velja enako priporočilo kot pri ugotovljeni zmanjšani ledvični funkciji: v naslednjih 3 (ne manj) mesecih vsaj 3x preverimo izvid seča. Če spremembe v urinu vztrajajo (npr. proteinurija z/brez eritrociturije) bolnika napotimo na pregled v nefrološko ambulantno. Izjema so bolniki z izolirano eritrociturijo, ki jih najprej napotimo na pregled k urologu za izključitev tumorjev in nato v nefrološko ambulantno.

Vsem bolnikom, ki jih napotimo na pregled v nefrološko ambulantno, če je le mogoče, že pred prvim pregledom opravimo **slikovno morfološko preiskavo sečil**, najpogosteje v sklopu ultrazvočne (UZ) preiskave celotnega trebuha. UZ trebuha nujno opravimo pri bolnikih:

- z mikroskopsko ali makroskopsko eritrociturijo (izključitev tumorjev),
- z znaki in simptomi za zaporo sečil,
- s policistično boleznijo ledvic v družini, če starost > 20 let,
- s KLB 4. do 5. stopnje,
- če se ledvična funkcija hitreje slabša kot pričakovano,
- pred ledvično biopsijo.

NAPOTITVE IN STOPNJE NUJNOSTI

Za napotitev v specialistično ambulantno izdamo napotnico, kjer poleg napotne diagnoze in vrste specialistične ambulante izpolnimo tudi **stopnjo nujnosti napotitve**. Stopnja nujnosti vpliva na hitrost prve obravnave na specialističnem nivoju. Po zakonu o pacientovih pravicah bi morali biti bolniki s stopnjo nujnosti »nujno« (1) pregledani v 24 urah, bolniki s stopnjo nujnosti »zelo hitro« (4) v 14 dneh, »hitro« (2) v 3 mesecih, »redno« (3) pa v 6 mesecih. V nefrološki ambulantni v UKC Ljubljana vsakodnevno obravnavamo bolnike s stopnjo nujnosti 1 v 24 urah. Vse ostale napotnice dvakrat tedensko trižiramo na osnovi izbrane stopnje nujnosti napotnega zdravnika, kliničnih podatkov z izvidi, razvidnih na napotnici, in s pomočjo dokumentacije, ki je priložena napotnici ali na razpolago v informacijskem digitalnem sistemu. Zaradi pandemije Covid in zaradi večje količine napotitev pod zelo hitro in hitro,

so z zakonom določene čakalne dobe presežene. Triaža je potrebna zato, da med številnimi bolniki prepoznamo tiste, ki resnično potrebujejo prednostno obravnavo. Tabele 1-4 prikazujejo stopnje nujnosti in specialistične ambulate, kamor bolnike napotimo glede na osnovno diagnozo.

Tabela 1. Osnovna diagnoza, stopnja nujnosti, specialistična ambulanta – hiperkalemija in spremembe v urinu.

KAJ	KDAJ	KAM
Hiperkaliemija (življenje ogrožujoča)	NUJNO*	IPP
Hematurija		
• Izolirana eritrociturija pri mlajšem od 40 let	REDNO	Nefrološka ambulanta
• Izolirana eritrociturija pri starejšem od 40 let	HITRO	Urološka ambulanta
• Makrohematurija	NUJNO	Urološka ambulanta
Proteinurija		
• Nefrotski sindrom	NUJNO/ZELO HITRO	IPP ali Nefrološka ambulanta
• Nefrotska proteinurija	ZELO HITRO	Nefrološka ambulanta
• Izolirana proteinurija >1 g dnevno	HITRO	Nefrološka ambulanta

* začneš zdraviti že na terenu; IPP – internistična prva pomoč

Tabela 2. Osnovna diagnoza, stopnja nujnosti, specialistična ambulanta – akutna ledvična okvara in kronična ledvična bolezen.

KAJ	KDAJ	KAM
Zmanjšanje oGF		
• ALO pri izključenih obstrukciji toka seča	NUJNO	Nefrološka ambulanta ali IPP
• Hematurija in proteinurija > 1 g/d in oGF < 60 ml/min/1.73 m ²	NUJNO*/ZELO HITRO	Nefrološka ambulanta, IPP
• Stabilna oGF < 30 ml/min/1.73 m ² **	HITRO/ZELO HITRO	Nefrološka ambulanta
• Zmanjšanje oGF za > 5 ml/min/1.73 m ² letno	HITRO	Nefrološka ambulanta
Kronična ledvična bolezen		
• Hematurija in proteinurija > 1 g/d in oGF > 60 ml/min/1.73 m ²	HITRO	Nefrološka ambulanta
• Hb < 100 g/L, če so drugi vzroki anemije izključeni	HITRO	Nefrološka ambulanta

oGF – ocenjena glomerulna filtracija; ALO – akutna ledvična okvara; IPP – internistična prva pomoč; Hb – hemoglobin; * če sočasno ALO, ** kontrola kreatinina 7-10 dni po zadnji določitvi kreatinina, ker je predviden datum pregleda v obdobju 14 dni do 3 mesecev po izdaji napotnice

Tabela 3. Osnovna diagnoza, stopnja nujnosti, specialistična ambulantna – okužbe sečil, ledvični kamni in arterijska hipertenzija.

KAJ	KDAJ	KAM
Okužba sečil		
• Akutna okužba zgornjih sečil + bruhanje in/ali driska	NUJNO	Infekcijska klinika, IPP, nefrološka ambulantna
• Akutna okužba zgornjih sečil, ki se v 48-72 h ne odzove na atb terapijo	NUJNO	Infekcijska klinika, IPP, nefrološka ambulantna
• Akutni pielonefritis pri nosečnici	NUJNO	Ginekološka ambulantna
• Ponavljajoče okužbe spodnjih sečil	REDNO	Nefrološka ambulantna
• Akutni prostatitis	NUJNO	Urološka ambulantna
Ledvični kamni		
• Metabolična obravnava ledvičnih kamnov	REDNO	Nefrološka ambulantna
• Bolečine, ALO zaradi ledvičnih kamnov	NUJNO/ZELO HITRO	Urološka ambulantna
Arterijska hipertenzija		
• Neurejena AH kljub 4-tirni terapiji (diuretik) in manj slani hrani	HITRO	Nefrološka ambulantna
• Hipertenzivna kriza ali maligna AH	NUJNO	IPP

IPP – internistična prva pomoč; ALO – akutna ledvična okvara; AH – arterijska hipertenzija

Tabela 4. Osnovna diagnoza, stopnja nujnosti, specialistična ambulantna – nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi.

KAJ	KDAJ	KAM
Kronični dializni bolnik		
• Hiperkaliemija (življenje ogrožujoča)	NUJNO*	IPP, (kliči dializni center)
• Hipervolemija z grozečim pljučnim edemom	NUJNO	IPP, (kliči dializni center)
• Okužba, febrilno stanje	NUJNO	Infekcijska klinika ali IPP
• Tromboza AVF/AVG	NUJNO	Kliči dializni center
Poslabšanje funkcije presajene (Tx) ledvice		
• Porast kreatinina za manj kot 25 %	-----	Tx center
• Porast kreatinina za več kot 25 %	NUJNO	IPP, Tx center
• Febrilno stanje	NUJNO	Infekcijska klinika, IPP, Tx center
Sum na peritonitis pri PD bolniku	NUJNO	IPP, PD center

* začneš zdraviti že na terenu; IPP – internistična prva pomoč; AVF – arterio-venska fistula; AVG – arterio-venski graft, PD – peritonealna dializa

PREGLED V NEFROLOŠKI AMBULANTI

V nefrološki ambulantni bolnika učinkoviteje in hitreje obravnavamo, če ima ob **prvem pregledu** s seboj:

- izvide opravljenih slikovnih preiskav (najpogosteje UZ sečil ali trebuha) in laboratorijske izvide (izvidi kreatinina in urinski izvidi iz različnih obdobij za oceno trenda napredovanja ledvične okvare),
- podatki o dotedanjem zdravljenju (vsaj zadnjo odpustnico iz bolnišnice, če je že bil kdaj hospitaliziran),
- seznam zdravil z odmerki.

Obravnava v večini primeru poteka »dvostopenjsko« - **obisk v ambulantni**, ko se z bolnikom pogovorimo, opravimo osnovni klinični pregled, naročimo preiskave krvi in seča ter podamo priporočila (načrt zdravljenja), in **pisni zaključek** oz. dodatni izvid, v katerem po prejemu vseh izvidov priporočila po potrebi dopolnimo. Bolnik lahko odda kri in seč za preiskave tudi dan ali nekaj dni pred pregledom. V tem primeru imamo na dan obravnave izvide sicer že na razpolago, vendar sta za to potrebna dva obiska (oddaja krvi in seča, pregled).

Prvemu pregledu v ambulantni namenimo do 40 minut, kontrolnim pregledom bolnikov pa 20 minut.

Po pregledu z bolnikom izvedemo **načrt zdravljenja**:

- opredelimo časovni okvir kontrolnega pregleda (6-12 mesecev oz. glede na stopnjo ledvične bolezni – višja stopnja, pogostejše kontrole),
- vzpodbujamo zdrav način življenja,
- podamo navodila o vnosu kalija, natrija oz. soli, fosfatov in tekočine ter nadzoru krvnega tlaka,
- preverimo srčno-žilno ogroženost,
- svetujemo morebitno dodatno diagnostiko in po potrebi prilagodimo zdravila ali odmerke.

V predializnem obdobju (stopnja 4 ali 5, oGF < 30 ml/min) bolniku v Nefrološki ambulantni UKC Ljubljana lečeči nefrolog najprej individualno predstavi tri možne načine nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi (presaditev ledvice, hemodializno zdravljenje, zdravljenje s peritonealno dializo) in nato bolnika, lahko s svojci, dodatno usmeri na natančnejšo in praktično edukacijo o nadomestnem zdravljenju. Ta predstavitev poteka neposredno v dializnem centru, ki jo izvedeta za to usposobljena medicinska sestra in zdravnik. Bolnik se lahko tedaj pogovori z drugimi bolniki, ki so že vključeni v različne metode nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi. Vsem bolnikom z napredovalo ledvično okvaro ali hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja priporočamo, da posebej skrbijo za **ohranitev ven zgornjih okončin**, ki so za ledvičnega bolnika lahko ključnega pomena za zagotovitev najboljšega žilnega pristopa za hemodializo v primeru končne ledvične odpovedi.

ZAKLJUČEK

Bolnike v nefrološko ambulantno praviloma napotijo zdravniki družinske medicine. Za ustrezno napotitev moramo poznati osnovno klinično sliko najpogostejših ali najbolj ogrožujočih stanj, povezanih s sečili. Obravnavo izvedemo hitreje in učinkoviteje, če imajo bolniki ob prvem pregledu s seboj izvide opravljenih slikovnih preiskav in osnovne laboratorijske izvide, podatke o dotedanjem zdravljenju in seznam zdravil z odmerki. Obravnava v večini primeru poteka »dvostopenjsko« - obisk v ambulantni in pisni zaključek rezultatov preiskav s priporočili.

KRONIČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI STAROSTNIKU

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE ELDERLY

ANDREJA MARN PERNAT

IZVLEČEK

Kronična ledvična bolezen (KLB) je zelo pogosta pri starejših bolnikih in je povezana z večjo obolevnostjo in večjo umrljivostjo. Ker se pričakovana življenjska doba po vsem svetu še naprej podaljšuje, se povečuje tudi razširjenost hkratnih bolezni in dejavnikov tveganja, kot sta hipertenzija in sladkorna bolezen, ki sta poleg starosti najpogostejša vzroka KLB. Pristop k starejšim bolnikom s kronično ledvično boleznijo še ni popolnoma dorečen, nedvomno pa ga označujejo nekatere posebnosti. V prispevku predstavljamo najnovejša spoznanja o KLB pri starostniku ter pojavnost in izzive pri diagnosticiranju in zdravljenju KLB pri starejših bolnikih.

Ključne besede: kronična ledvična bolezen, starostnik, dejavniki tveganja.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a very common clinical problem in elderly patients and is associated with increased morbidity and mortality. As life expectancy continues to improve worldwide, there is a rising prevalence of comorbidities and risk factors such as hypertension and diabetes predisposing to a high burden of CKD in this population. The body of knowledge on the approach to elderly patient with CKD is still evolving. This review seeks to explore the epidemiology and to discuss current understanding of challenges in the diagnosis and management of elderly patients CKD.

Keywords: chronic kidney disease, elderly patient, risk factors.

UVOD

Prebivalstvo se nezadržno stara – tako po svetu, kot tudi pri nas. Zato se povečuje pojavnost bolezni in dejavnikov tveganja, ki povzročajo kronično ledvično bolezen (KLB). Približno 10 % odraslih ima KLB, med njimi le 1,5 % mladih odraslih. S starostjo se pojavnost KLB povečuje in je prisotna pri 20–25 % oseb v starosti 65–74 let, ter pri večini starejših od 75 let (1). KLB je pri starostnikih večinoma posledica sladkorne bolezni, povišana krvnega tlaka in srčno-žilnih bolezni. Zaradi normalnih procesov staranja se pri teh ljudeh ledvično delovanje poslabša hitreje kot pri bolnikih brez omenjenih kroničnih bolezni. Bolniki s KLB pogosto nimajo posebnih simptomov oziroma težav, ki bi jih opozorile na ledvično bolezen.

Večino bolnikov s KLB obravnava in zdravi družinski zdravnik. Bolnike z napredujočo KLB, z zapleti ledvične bolezni in s pričakovanim hitrim napredovanjem ledvične bolezni osebni zdravnik napoti k nefrologu. Vedeti moramo, da so pri osebah s KLB možni nekateri zapleti, ki lahko pomembno poslabšajo kakovost življenja ali ga celo ogrozijo. Na skupno pobudo Evropske zveze za ledvice – Evropske zveze za dializo in presaditev (ERA-EDTA) ter Evropskega združenja za geriatrično medicino (EUGMS) so bile ustanovljene posebne strokovne skupine za oblikovanje smernic najboljše obravnave starostnikov, ki jih povzemamo v pri-spevku (2).

KLINIČNA POT OBRAVNAVE STAREJŠIH BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO (OGF < 45 ML/MIN/1,73 M²)

Vsak starejši bolnik z $\text{OGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nima nujno ledvične bolezni, saj gre lahko le za posledice staranja z ohranjeno ledvično hormonsko funkcijo, elektrolitskim in kislin-sko-bazičnim ravnovesjem in normalnim izvidom urina. Vrednost glomerulne filtracije se pri zdravih starostnikih na leto zmanjša za 1,05 ml/min, zato kronične ledvične bolezni ne odražajo samo zmanjšanja OGF , ampak tudi druge patološke najdbe, ko so proteinurija, celice v sedimentu seča, spremembe ledvičnega tkiva na slikovnih preiskavah in histološke spremembe pri morebitni ledvični biopsiji. Če se v vsakem desetletju nad 40. letom OGF zmanjša za 10 ml/min, se do starosti 70 let GFR zmanjša za približno 30 ml/min, zato je poznavanje bolnikov OGF pomembno vsaj zaradi prilagajanja odmerkov zdravil (3). Pri odločitvi, katerim starejšim bolnikom z napredujočo KLB bi lahko koristila bolj natančna nadaljnja nefrološka obravnava, upoštevamo verjetnost napredovanja KLB s pojavnostjo zapletov in verjetnost preživetja do končne ledvične odpovedi. Ob majhnem tveganju napredovanja KLB uvedemo zdravljenje z zdravili ter ostale ukrepe za zaščito ledvic in zmanjšanje srčno-žilnih zaple-tov. Bolnika z zelo velikim tveganjem napredovanja KLB napotimo v nefrološko ambulantno, saj potrebuje zdravljenje zapletov napredovale KLB in predstavitev možnosti nadomestnega zdravljenja, pripravimo pa ga tudi na verjetno zdravljenje z dializo.

Ocena ledvičnega delovanja in stopnje KLB pri starostniku

Kronično ledvično bolezen lahko z zanesljivostjo potrdimo le z labo-ratorijskimi preiska-vami. Za osnovno oceno stanja ledvic uporabljamo meritev koncentracije kreatinina v krvi z določitvijo vrednosti OGF in analizo urina. Za merjenje ledvičnega delovanja pri starejših priporočamo uporabo ocenjevalne enačbe CKD-EPI z upoštevanjem morebitne pristransko-sti zaradi sarkopenije in/ali podhranjenosti. Ocenjevalne enačbe podajo vrednost OGF , prilagojeno telesni površini, v ml/min/1,73 m², a moramo upoštevati različno telesno sestavo pri starostnikih, sicer lahko privede do napak pri opredelitvi stopnje KLB (4). Običajno merje-nje serumske koncentracije kreatinina je najmanj primerno za oceno ledvičnega delovanja zaradi drugačne tvorbe kreatinina pri starejših. Staranje je povezano z zmanjševanjem GF , hkrati pa tudi z manjšim nastajanjem kreatinina zaradi izgube mišične mase, okrnjene tele-sne dejavnosti in manjšega vnosa hranil. Pri bolnikih z enakimi vrednostmi serumske kon-centracije kreatinina so opredelitve stopnje KLB lahko različne.

Najbolj pomembno je, da pri starejših bolnikih z napredujočo KLB ($\text{OGF} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) redno spremljamo ledvično delovanje, saj se postopno spreminja. OGF ocenjujemo vedno z isto enačbo. Z rednim sledenjem ledvičnega delovanja odkrijemo bolnike, ki potrebujejo bolj

natančno obravnavo in bolj pogoste ukrepe za izboljšanje funkcionalnega in prehranskega stanja.

Serumske koncentracije zdravil so odvisne od absolutne vrednosti ledvičnega očistka in ne od očistka, prilagojenega telesni velikosti. Zato pri prilagajanju odmerkov zdravil upoštevamo absolutno vrednost ledvičnega očistka v ml/min. Za pretvorbo oGF v absolutni očištek oGF pomnožimo z 1,73, tj. s količnikom telesne površine. Ocenjevalne enačbe pa niso zanesljive pri akutnih spremembah v delovanju ledvic, zato jih pri akutnem ledvičnem poslabšanju ne uporabljamo. Nepravilna ocena ledvičnega delovanja lahko torej vodi v neustrezno obravnavo KLB in napotitev v nefrološko ambulantno, po drugi strani pa ogrozi varno uporabo zdravil, ki se izločajo skozi ledvice.

Prepoznavna starejših bolnikov z oGF < 45 ml/min/1,73 m² in velikim tveganjem za napredovanje KLB do ledvične odpovedi

Skoraj polovica starejših od 70 let ima KLB 3. do 5. stopnje, vendar napredovanje v končno odpoved ledvic nastopi le pri manjšini (5). Pri starejših od 65 let z oGF < 15 ml/min/1,73 m² je tveganje končne ledvične odpovedi večje od tveganja smrti (6). Če prepoznamo starostnike, ki so izpostavljeni sorazmerno majhnemu tveganju napredovanja KLB, se lahko izognemo nepotrebnim napotitvam in ukrepom ter se po drugi strani lahko posvetimo tistim starostnikom, pri katerih zaradi polimorbidnosti in krhkosti pričakujemo končno ledvično odpoved in neredko tudi hospitalizacijo zaradi priprave na nadomestno zdravljenje. Zmanjševanje oGF ni vedno linearno in se lahko pri starejših zaradi njihove nagnjenosti k razmeroma nepredvidljivim epizodam akutne ledvične okvare, na primer ob driski, bruhanju ali resnejši okužbi ter zaradi neugodnih neželenih učinkov nekaterih zdravil, ki se iz telesa izločajo preko ledvic, naglo zmanjša. Posebej nevarna so zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov, ki jih ljudje sami pogosto nekritično uporabljajo za lajšanje bolečin (7).

Demografski, klinični in biokemijski napovedni dejavniki tveganja so starost, spol, oGF, izhodiščna serumska koncentracija albuminov, razmerje med albumini in kreatininom v urinu, krhkost, prisotnost sladkorne bolezni, hipertenzija, kajenje, anamneza srčnega popuščanja in kapi, periferne arterijske žilne bolezni, aritmije, rak, hude vedenjske motnje in okrnjena mobilnost. Starejši bolniki so zaradi pogoste polimorbidnosti, zmanjšane teka pa tudi družbene osamitve in depresije dodatno izpostavljeni velikemu tveganju hiranja, ki je povezano z večjima obolevnostjo in smrtnostjo. Starostnika zaradi napredovale KLB 3b ali višje stopnje (oGF < 45 ml/min/ 1,73m²) bolj ogrožata beljakovinska in energijska podhranjenost, ki sta posledica presnovnih motenj, kroničnega vnetja, izgube teka in večkratnih kirurških posegov ali okužb. Hiranje napreduje, ko se bolnik približuje dializi, kar dodatno pospeši ledvično odpovedovanje (5). Vse to izjemno povečuje tveganje smrti. Zato pri starejših bolnikih s KLB stopnje 3b do 5, ki se še ne zdravijo z dializo, ob vsakem obisku nefrološke ambulante ocenimo tveganje končne odpovedi ledvic ter srčno-žilnih zapletov in smrti ter temu prilagodimo zdravljenje. Kronične ledvične bolnike zelo ogrožajo srčno-žilne bolezni, ki so pogosto usodne (8,9). Pri starejših od 80 let je KLB neredko povezana s koronarno boleznijo srca in srčnim popuščanjem. Na vzorcu več kot 1000 osemdesetletnikov, ki so bili vključeni v raziskavo srčno-žilnega zdravja, so ameriški nefrologi dokazali, da so imeli starostniki z nepovratnim slabšanjem delovanja ledvic dvakrat večjo verjetnost, da jih bo doletela bolezen srca, srčno popuščanje ali možganska kap, kot vrstnike z zdravimi ledvicami (1).

POSEBNOSTI OBRAVNAVE STAROSTNIKA Z NAPREDOVALO KLB

Priporočila ali smernice za obravnavo in posebnosti zdravljenja KLB pri starostniku so skopa, saj so starejši od 70–75 let v raziskave vključeni v manj kot 10 %. Osnova obravnave KLB so tudi pri starejših smernice, ki veljajo za vodenje KLB pri mlajših bolnikih. Upoštevati moramo krhkost, kakovost življenja, pričakovano življenjsko dobo, farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil v starosti in morebitne zaplete zdravljenja KLB.

Učinkovito zdravljenje hipertenzije s ciljnimi krvnim tlakom < 120/80 mmHg, ki je med najpomembnejšimi ukrepi za upočasnitev napredovanja KLB in zmanjšanje srčno-žilnih zapletov tudi pri starostnikih, lahko pri posamezniku s KLB povzroči nenadno zmanjšanje ledvičnega delovanja (10,11). V raziskavi na vzorcu 80-letnih starostnikov s povišanim krvnim tlakom na primarni ravni se je izkazalo, da je bila najmanjša umrljivost pri sistoličnem krvnem tlaku med 135 mmHg in 154 mmHg (12). V klinični praksi pri vsakem starostniku s KLB določimo tisto vrednost sistoličnega tlaka (navadno 140–150 mmHg), ki še zmanjša srčno-žilno tveganje ter hkrati ne poveča tveganja ledvične odpovedi in drugih neželenih pojavov, kot so ortostatska hipotenzija, vrtoглаvica, padci, izguba zavesti in kognitivni upad. Pri zaviralcih renin-angiotenzinskega sistema, ki so koristni pri sladkornih bolnikih z albuminurijo ali drugimi oblikami KLB s proteinurijo, moramo preveriti ledvično delovanje in vrednost kalija v serumu v okviru 4 tednov in pri 30-odstotnem poslabšanju ledvične funkcije odmerek zdravila zmanjšati ali zdravilo celo ukiniti.

Obravnava ledvične anemije se pri bolnikih različnih starosti ne razlikuje, le ciljna vrednost hemoglobina naj bo pri starejših bolnikih raje blizu 110 g/l in nikoli več kot 120 g/l. Za preprečevanje zapletov na kosteh nadomeščamo zaloge 25-hidroksi vitamina D, pri razvoju sekundarnega hiperparatiroidizma dodamo aktivno obliko vitamina D in po potrebi tudi fosfatne vezalce.

Bolnikom z napredovalo KLB pogosto predpisujejo omejevalne diete. Pri starejših bolnikih poleg priporočenih omejitev obstajajo tudi številni drugi dejavniki, ki lahko ogrozijo vnos hrane, kot so pomanjkanje socialnih stikov, poslabšanje funkcionalnih ali kognitivnih sposobnosti, polimorbidnost, težave z zobmi, depresija in polifarmacija. Zaradi omenjenih razlogov še vedno ni jasno, kakšna je najboljša prehranska oskrba za starejše bolnike z napredovalo KLB. Koristno je blago omejevanje vnosa soli in beljakovin, kar zmanjša potrebo po diuretikih, fosfatnih vezalcih in sodi bikarboni pri presnovni acidozi. Ohranjanje zadovoljivega prehranskega stanja mora imeti pri starostnikih vedno prednost pred prehranskimi omejitvami.

Pri starejših moramo preprečevati akutna poslabšanja oziroma zmanjševati tveganja akutne ledvične odpovedi zaradi izpostavljenosti nefrotoksičnim antibiotikom, rentgenskim kontrastnim sredstvom, nesteroidnim protivnetnim analgetikom, zaviralcem ACE in angiotenzinskih receptorjev ter diuretikom (13).

KONČNA LEDVIČNA ODPOVED PRI STAROSTNIKU

Čim prejšnja prepoznavna KLB je tudi pri starejših bolnikih pomembna, saj lahko s pravočasno uvedbo zdravljenja preprečimo njene zaplete ali vsaj pomembno podaljšamo čas do končne ledvične odpovedi, če je že ne moremo preprečiti. Tudi starostnikom je na voljo zdravljenje s hemodializo in peritonealno dializo. Starejši ledvični bolniki imajo izjemno veliko absolutno tveganje smrti, ni pa dokazov, da bi zgodnejši začetek kroničnega nadomestnega zdravljenja

z oGF 10–15 ml/min v primerjavi s poznim začetkom dialize, ko se oGF zmanjša pod 6 ml/min, ugodno vplival na trajanje preživetja. Pri starostniku dializo odlagamo, dokler se ne pojavijo zapleti napredovale KLB, predvsem hipervolemija z otekanjem in oteženim dihanjem, hiperkalemija in hiranje kot pri rakavih bolnikih (14). Konstrukcija arteriovenske fistule pred začetkom hemodialize je pri starejših prav tako koristna in ne poslabša napovedi izida bolezni. Če so žile na rokah slabše kakovosti ali začetek hemodialize težko predvidimo, začnemo s hemodializo preko hemodializnih venskih katetrov. Pri starejših od 80 let razlike v preživetju glede na vrsto hemodializnega žilnega pristopa ni (15). Pri aktivnih in vitalnih osebah, starejših od 65 let, je možna tudi presaditev ledvice iz t. i. seniorskega programa s starejšimi darovalci.

ZAKLJUČEK

Razširjenost kronične ledvične bolezni se s starostjo povečuje in je prisotna pri večini starejših od 75 let. Poleg staranja ledvic se s staranjem povečuje tudi prisotnost srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Starostnikov pogosto ne ogroža popolna odpoved delovanja ledvic, a pri nekaterih vseeno nastopi. Zato je zelo pomembno, da kronično ledvično bolezen odkrijemo čim prej, saj jo lahko s pravočasno uvedbo zdravljenja zaustavimo ali vsaj pomembno podaljšamo čas do končne ledvične odpovedi.

LITERATURA

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, USA 2013.
2. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. ERBP: Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:ii1-ii66.
3. Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP. Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 2003;334:25–40.
4. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J. Nephrol* 2013;26:716–23.
5. Johnson ES, Thorp ML, Yang X, Charansonney OL, Smith DH: Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:559–65.
6. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.
7. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442–8.
8. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension 37 detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13:180–193.
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of 38 cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
10. Drawz PE, Beddhu S, Bignall ONR II, Cohen JB, Flynn JT, Ku E, et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *Am J Kid Dis* 2022;79:311–27.
11. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812–23.
12. Delgado J, Masoli JAH, Bowman K, Strain WD, Kuchel GA, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older, Cohort Analysis of 79,376 Individuals. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:995–1003.
13. Fassett RG. Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease. *Clin Interv Aging* 2014;15:191–9.
14. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609–19.
15. DeSilva RN, Patibandla BK, Vin Y, Narra A, Chawla V, Brown RS, et al. Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1297–304.

KOGA IN KAKO NAPOTITI NA SPECIALISTIČNI PREGLED K ALERGOLOGU/KLINIČNEMU IMUNOLOGU

WHO AND HOW TO REFER TO AN ALLERGY/CLINICAL IMMUNOLOGY SPECIALIST

**MITJA KOŠNIK^{1,2}, PETER KOPAČ¹, MARK KAČAR¹,
MIHAELA ZIDARN^{1,2}, NIKA LALEK¹, NISSERA BAJROVIĆ¹**

IZVLEČEK

K alergologu napotimo bolnika z utemeljenim sumom na preobčutljivostno bolezen. Tipične preobčutljivostne bolezni so anafilaksija, preobčutljivostne reakcije, povzročene z zdravili ali hrano, angioedem in koprivnica. Pri kliničnih stanjih, pri katerih je drugačna patogeneza veliko bolj verjetna kot alergija, bolnike najprej napotimo k drugemu specialistu (dermatologu, gastroenterologu). Podatki na napotnici, v priloženi dokumentaciji in v sistemu CRPP ter pregled predpisanih zdravil optimizirajo obravnavo alergološkega bolnika. V alergologiji lahko veliko kliničnih problemov rešimo z e-posvetom in telefonskimi pogovori z bolniki. K alergologu in kliničnemu imunologu napotimo tudi bolnike s sumom na prirojeno imunsko pomanjkljivost ali avtoimnetno bolezen.

Ključne besede: preobčutljivost, triaža, stopnje nujnosti, racionalna obravnava.

ABSTRACT

A patient suspected of having a hypersensitivity disease is referred to an allergist. Typical such diseases are anaphylaxis, hypersensitivity reactions caused by drugs or food, angioedema, urticaria. In clinical conditions where another pathogenesis is much more likely than allergy, it is advisable to first refer such patients to the appropriate specialist (dermatologist, gastroenterologist). The information on the referral, in the attached documentation, in the CRPP system and the review of prescribed medications optimizes the treatment of the allergic patient. In allergology, many clinical problems can be solved using e-consultation and phone conversations with patients. Patients suspected of inborn immunodeficiency or autoinflammatory disease are also referred to an allergist and clinical immunologist.

Keywords: hypersensitivity, triage, waiting times, rational treatment.

UVOD

Trenutno alergološko dejavnost izvajajo zdravniki druge temeljne specialnosti (npr. interne medicine, pneumologije), ki so izkušnje z alergologijo pridobili z delom. Začeli pa smo z izobraževanjem specializantov alergologije in klinične imunologije, ki bodo kmalu kot specialisti pokrivali celoten spekter preobčutljivostnih bolezni, primarnih imunskih pomanjkljivosti in avtoimnih bolezni.

OBRAVNAVA SUMA NA ALERGIJSKO BOLEZEN

Naloge alergologa so, da prepozna, ali je v patogenezo bolezni vključen tudi alergijski/pseudoalergijski mehanizem, da ugotovi, kateri alergeni so pomembni, in da priporoči ali izvaja alergološko zdravljenje. K alergologu torej napotimo bolnika, pri katerem je utemeljen sum na preobčutljivostno bolezen (1). Pri nekaterih kliničnih slikah je to enostavno, na primer pri:

- anafilaksiji;
- pelodnem alergijskem rinitisu;
- urtikariji, angioedemu;
- preobčutljivostnih reakcijah po zdravlilih.

Pri nekaterih kliničnih stanjih so v diferencialni diagnozi druge bolezni in je drugačna patogeneza veliko bolj verjetna kot alergija, zato je prav, da te bolnike najprej napotimo k drugemu specialistu (2,3):

- Bolnike z ekcemom, eritematoznim ali papuloznim izpuščajem ter izoliranim srbenjem najprej napotimo k dermatologu. Take bolnike naj pregleda alergolog, če alergološki pregled predlaga dermatolog, torej ob sumu na alergijsko bolezen kože. V tem primeru navadno dermatologi sami opravijo tudi testiranje na alergijo.
- Bolnike z dispeptičnimi težavami, napenjanjem, hujšanjem, zaprtjem in drisko vedno najprej usmerimo h gastroenterologu. Tudi bolniki z značilno klinično sliko laktozne malabsorpcije oz. intolerance ne sodijo k alergologu. Pri bolnikih z razdražljivim črevesom, kronično vnetno črevesno boleznijo, celiakijo in eozinofilnimi boleznimi prebaviteljskega sistema najprej opravimo na podlagi indikacije s strani gastroenterologa.

K alergologu osebni zdravnik napoti:

- Vedno napoti bolnike, pri katerih sumi na sistemske alergijske (ali alergijskim reakcijam podobne) bolezni: anafilaksijo, preobčutljivostne reakcije, povzročene z zdravili ali hrano, angioedem, koprivnico.
- Bolnike s sumom na alergijski rinitis naj začne obravnavati osebni zdravnik. Ker je in-vitro alergološko diagnosticiranje družinskim zdravnikom slabo dostopno, lahko osebni zdravnik bolnika s sumom na alergijski rinitis napoti v alergološko ambulantno zgolj na izvedbo kožnih vbojnih testov alergije. Nekatere specialistične ustanove ponujajo to storitev. Na pregled k alergologu napotimo bolnika s sezonskim (pelodnim) alergijskim rinitisom, ki se slabo odziva na protialergijsko zdravljenje, saj je potrebno presoditi pravilnost diagnoze in jemanja zdravil ter se odločiti o morebitni uvedbi imunoterapije. Bolnike s trajnim rinitisom naj pregleda tudi otorinolaringolog.

Če je mogoče, naj bolnik teden dni pred prvim pregledom ne prejema antihistaminikov v obliki tablet. Lokalnih protivnetnih zdravil (glukokortikoidov, kromoglikata), lokalnih antihistaminikov in vazokonstriktorjev ni potrebno ukinjati. Antihistaminikov pred kontrolnimi pregledi ne ukinjamo.

NEKAJ DOBRIH PRAKS NAPOTOVANJA K ALERGOLOGU

- **Anafilaksija.** Prioriteta za pregled je odvisna od alergena, resnosti reakcije, opremljenosti s samoinjektorjem adrenalina in poznavanja uporabe ter letnega časa. Če je alergen zanesljivo prepoznan in se mu bolnik lahko izogne (na primer zdravila in nekatera živila), lahko alergološko obravnavo nekoliko odložimo. Pomembno je, da zdravnik na urgenci oziroma osebni zdravnik bolnika z anafilaksijo po pikih žuželk ali hrani in z idiopatsko anafilaksijo takoj po obravnavi akutne epizode opremi s samoinjektorjem adrenalina in ga predvsem nauči njegove uporabe (4). Za prvi predpis samoinjektorja adrenalina ni potreben pregled pri alergologu.
- **Rinitis.** Pri sezonskem pelodnem rinitisu (senenem nahodu) načrtujemo specialistični pregled v času, ko ni sezone cvetenja in bolnik ne potrebuje antihistaminika. Če ima bolnik z zdravili težko obvladljiv alergijski rinitis, ga na pregled naročimo dobre štiri mesece pred sezono, ker je to optimalen čas za uvedbo zdravljenja z imunoterapijo.
- **Koprivnica.** Po prvi epizodi akutne spontane koprivnice bolnika praviloma ne napotimo k specialistu. Pogosto je prva epizoda tudi edina v življenju. Drug razlog je, da od diagnostičnega postopka ne pričakujemo uporabnega rezultata. Napotimo bolnika s ponavljajočo se akutno koprivnico ali bolnika z akutno alergijsko koprivnico, na primer po piku žuželke, zdravilu, hrani. Bolnika s kronično koprivnico napotimo takrat, ko simptomi vztrajajo kljub prejetemu štirim tablet antihistaminika na dan.
- **Angioedem.** Če ima bolnik izolirano epizodo angioedema, preverimo, ali morda prejeta zaviralec angiotenzinove konvertaze, in ga ukinemo. Napotimo bolnike, ki se jim angioedem pojavlja tudi po ukinitvi tega zdravila, in seveda vse bolnike z angioedemom brez očitnega razloga.
- **Preobčutljivost za zdravila.** Posebej spodbujamo napotitev bolnikov, ki imajo v medicinski dokumentaciji zapis, da so v otroštvu imeli »alergijo« in da ne smejo prejemati penicilinskih antibiotikov. Večina teh bolnikov ni alergičnih in z alergološkim pregledom jih razbremenimo skrbi glede prejetja penicilinskih antibiotikov. Zmanjšamo tudi uporabo antibiotikov drugega reda ter s tem tudi nevarnost razvoja odpornosti proti antibiotikom.
- **Hrana.** K alergologu napotimo bolnike s sistemskimi reakcijami ali burnimi prebavnimi težavami, povezanimi z uživanjem določene vrste hrane. Pogosto pridejo k alergologu na posvet tudi bolniki, ki jim zmotno diagnozo »alergija za živila« postavijo z zdravilskimi metodami. V zadnjih letih je poleg »bioresonance« popularno samoplačniško določanje protiteles IgG proti širokemu spektru živil, ki jih izvajalci oglašujejo kot »test intolerance za hrano«. Gre za določanje protiteles, ki so normalno prisotna pri zdravih ljudeh, zato je test »pozitiven« pri vseh testiranih osebah. Bolniki na podlagi »lažnih« testov velikokrat začnejo s škodljivimi širokimi izločevalnimi dietami. Bolnike s simptomi razdražljivega črevesa napotimo h gastroenterologu. Tudi bolniki z značilno klinično sliko laktozne intolerance ne sodijo k alergologu.
- **Izrazite lokalne reakcije po pikih žuželk** niso razlog za pregled pri specialistu. Čeprav seveda gre za preobčutljivostno reakcijo, specialist pri takem bolniku ne bo opravil alergološkega testiranja in tudi specifičnega zdravljenja ni. Bolnik mora paziti, da ga žuželke ne pikajo, morebitne lokalne reakcije pa blaži z lokalnim glukokortikoidom, v primeru obilnih oteklin morda z enkratnim odmerkom sistemskega glukokortikoida.

TRIAŽA NAPOTNIC

S podatki na napotnici, v priloženi dokumentaciji in v sistemu CRPP ter s pregledom predpisanih zdravil lahko optimiziramo obravnavo alergološkega bolnika. S temi podatki lahko načrtujemo, ali bomo bolnika na prvi pregled naročili v ambulantno ali na alergološki oddelek, kjer že pri prvem pregledu lahko izvedemo bolj zahtevne teste ali celo provokacije in s tem hitro dokončamo diagnosticiranje, ali pa ugotovimo, da bolnik sploh ne potrebuje pregleda pri alergologu.

Primeri:

- Neredko na osnovi podatkov na napotnici in v CRPP že rešimo klinični problem. Npr. pri bolniku, ki je napoten na pregled zaradi otekanja jezika in prejema zaviralec angiotenzinove konvertaze, najprej ukinemo zdravilo in ga pregledamo le, če se otekanje nadaljuje. Pri bolniku, ki bi potreboval antiagregacijsko zdravljenje z majhnim odmerkom aspirina, a je v anamnezi podatek, da je imel pred vrsto leti koprivnico, ki se je pojavila, ko je ob prehladu vzel aspirin, pogledamo na seznam izdanih zdravil. Če vidimo na seznamu zadnjih letih predpis nesteroidnih revmatikov, osebnega zdravnika prosimo, da preveri, ali je bolnik ta zdravila res prejemal in jih prenesel brez težav. Če jih je, potem nima »aspirinske intolerance« in bo prenesel odmerek 100 mg aspirina. Tak način reševanja kliničnih problemov zdaj tudi spodbujajo, saj plačnik (ZZSZ) takšno storitev prizna podobno kot pregled v ambulanti.
- Za bolnike, ki so napoteni s sumom preobčutljivosti za zdravila, je koristno, da zdravnik izpolni vprašalnik (Priloga 1), ki nam je v veliko pomoč pri načrtovanju diagnosticiranja. Na ta način zberemo tudi podatke, ki jih bolnik ob anamnezi sicer ne bi znal povedati, oziroma pripravimo potrebne sestavine za teste. S tem pospešimo postopek obravnave in bolnik manjkrat obišče alergološko ambulantno, s čimer omogočimo alergološko obravnavo večjemu številu bolnikov.
- Pri nekaterih napotitvah moramo pred bolnikovo obravnavo zbrati potrebne medicinske podatke. Pri bolnikih, ki so napoteni na testiranje zaradi zapletov med splošno anestezijo, potrebujemo anestezijski zapisnik. Pri bolnikih, ki so imeli preobčutljivostni zaplet med zdravljenjem s kemoterapevtiki, biološkimi zdravili ali drugimi nujnimi zdravili, se povežemo s specialistom, ki obravnava bolnika, in naredimo načrt, kakšne so bolnikove terapevtske možnosti, če se izkaže, da bo testiranje potrdilo preobčutljivost.
- Precej specialistov izvaja le omejeno alergološko diagnosticiranje, na primer pneumologi le preiskave v smeri alergijskega rinitisa in astme, dermatologi le preiskave v smeri alergijskega kontaktnega dermatitisa in atopijskega dermatitisa. Če specialist pri triažiranju napotnice prebere, da bolnik potrebuje diagnosticiranje anafilaksije po piku žuželke ali opredelitev do preobčutljivosti za zdravilo, bolnika ne bo uvrstil v čakalno vrsto, ampak ga bo takoj preusmeril v alergološko ustanovo, ki je sposobna izpeljati tovrstno diagnosticiranje.
- Večkrat vidimo, da se bolniki z enostavnim kliničnim problemom naročijo na pregled v terciarni ustanovi. Tem bolnikom lahko svetujemo, da lahko enako učinkovito pregled opravijo v sekundarni specialistični ambulanti, ki je bližje njihovem bivališču in ima verjetno tudi krajšo čakalno dobo.
- Velikokrat ugotovimo, da je bolnik verjetno napoten k napačnemu specialistu. Glede na opis kliničnega problema bi ga bilo primerno napotiti k dermatologu, otorinolaringologu, gastroenterologu ali oftalmologu. S sugestijo napotitve k drugemu

specialistu se izognemo, da bolnik čaka v napačni čakalni vrsti, s čimer se skrajša njegova zdravstvena obravnava in poveča dostopnost alergologa za bolnike, ki alergologa resnično potrebujejo.

E-POSVET

Ta oblika komunikacije med osebnim zdravnikom in specialistom oziroma med specialisti je v alergologiji zelo zaželeno. Večkrat se pojavi dilema, ali je bolnika sploh primerno napotiti na alergološki pregled. Večkrat alergolog bolnikov problem razreši že tako, da preuči bolnikovo zdravstveno dokumentacijo.

TELEFONSKI TRIAŽNI POSVET

Podobno kot velja za e-posvet, včasih klinični problem razrešimo tako, da v telefonskem pogovoru z bolnikom zberemo manjkajoče informacije in podamo mnenje brez obiska v alergološki ambulanti. Zato je koristno, da na napotnici zapišemo bolnikovo telefonsko številko. Predvsem pa je telefonski posvet odlična metoda, s katero nadomestimo kontrolne preglede.

STOPNJE NUJNOSTI

Katere bolnike alergolog pregleda »zelo hitro«?

- Bolnike s sumom preobčutljivosti za zdravilo, ki to zdravilo nujno potrebujejo (analgetik, če ni jasno, kateri analgetik bi lahko varno priporočili, kemoterapevtiki, biološka zdravila, inzulin, antiagregacijsko zdravljenje itd.).
- Bolnike po preboleli anafilaksiji ali angioedemu grla.
- Bolnike z urtikarijo/angioedemom, ki imajo vsakodnevne hudo moteče težave kljub prejetemu štirim tablet antihistaminika dnevno oziroma za ublažitev simptomov potrebujejo sistemske glukokortikoide.

Katere bolnike alergolog pregleda hitro?

- Hiter pregled je potreben pri sumu preobčutljivosti za zdravilo, ki ga bolnik v kratkem potrebuje za načrtovano zdravljenje (npr. betalaktami pri zdravljenju okužbe s *H. pylori*, anestezija, rentgenska kontrastna sredstva).
- Hitra napotitev je smiselna tudi, če bolnik sicer izpolnjuje merila za zelo hitro napotitev, a v naslednjih nekaj mesecih ne moremo pričakovati, da bo izpostavljen alergenu. Na primer bolnik z anamnezo anafilaksije po piku ose ne potrebuje prioritetnega pregleda v zimskih mesecih, ko ni os.

Večina bolnikov za pregled potrebuje reden termin

Tabela 1. Stopnje nujnosti za napotitev k alergologu.

Bolezen	Zelo hitro	Redno	Kaj bo naredil specialist
preobčutljivost za zdravila	če bolnik osumljeno zdravilo potrebuje zaradi akutne bolezni	bolnik z anamnezo neprenašanja zdravil, ki jih trenutno ne potrebuje	verjetno v bolnišnici izvedeni provokacijski testi
alergijski rinitis	-	težka oblika bolezni	testi alergije, citologija nosnega izpirka, opredelitev do imunoterapije
koprivnica	bolezen ni vodljiva z velikim odmerkom antihistaminika	kronična ali recidivna urtikarija, ki se zadovoljivo odzove na antihistaminik	testi avtoimunosti
anafilaksija*	po preboleli epizodi anafilaksije	-	testi alergije, poučitev o izogibanju alergenom in samopomoči, opredelitev do imunoterapije

Legenda: * – akutna epizoda anafilaksije je urgentno stanje in jo praviloma ne obravnavamo v specialistični alergološki ordinaciji, ampak v urgentni enoti zdravstvenega doma ali bolnišnice.

Kaj je potrebno opraviti pred napotitvijo na prvi pregled k alergologu in kliničnemu imunologu?

- Pred prvim pregledom ni potrebno opraviti nobenih laboratorijskih preiskav.
- Pred pisanjem napotnice razmislimo, ali je za bolnikov problem res primerna napotitev k alergologu ali k drugemu specialistu glede na prizadet organ (dermatolog, gastroenterolog, otorinolaringolog, oftalmolog, psihiater itd.).
- Alergologu posredujemo relevantno medicinsko dokumentacijo (najbolje preko sistema CRPP).
- Bolniku s sumom preobčutljivosti za zdravila ali živila svetujemo, da na pregled prinese vzorec osumljenega alergena (če gre za redkeje uporabljena zdravila, prehranske dodatke in manj znana živila).
- Bolnika opozorimo, da bo nekaj dni pred pregledom verjetno moral opustiti tablete antihistaminika (če jih prejema) oziroma uporabo glukokortikoidnega mazila ali kalcinevrinskega inhibitorja na podlaktu.

Priloga 1. Vprašalnik s pomembnimi podatki, ki so potrebni za načrtovanje diagnosticiranja pri sumu preobčutljivosti za zdravila

Ime in priimek bolnika: _____ **Datum rojstva:** _____

Bolnikovi kontaktni podatki (tel./el. pošta): _____

Osumljeno zdravilo: _____

Datum reakcije: _____

Razlog prejemanja zdravila: _____

Koliko časa (minute, ure, dnevi) po začetku prejemanja se je pojavil zaplet?

Če je bolnik zdravilo jemal dlje, kolikšen je bil razmik med zadnjim prejetim odmerkom in začetkom težav? _____

Opis zapleta: _____

Ali je šlo za: izolirano srbenje/ekcem/makulozni izpuščaj/urtike/angioedem/anafilaksijo/bulozne kožne spremembe/pustulozne kožne spremembe/luščenje kože?

Koliko časa (ure, dnevi) je minilo do popolne umiritve zapleta? _____

Zdravljenje zapleta:

- ukinitve zdravila: **da/ne**
- zdravila: **antihistaminik/glukokortikoid/drugo** _____

Ali je imel bolnik pred tem znake viroze? **Da/Ne.**

Ali je imel bolnik ob tem patološke jetrne teste? **Da/Ne.**

Ali je bila ob tem prisotna eozinofilija v diferencialni krvni sliki? **Da/Ne.**

Ali je hkrati prejemal kakšna druga zdravila? **Da (katera):** _____ **/Ne.**

Kdaj je imel prvi zaplet po tem zdravilu (leto)? _____

Kolikokrat je imel zaplet po tem/takem zdravilu? _____

Ali je po zapletu še prejemal enako zdravilo? **Da/Ne.**

Ali se po ponovnem prejemanju enakega zdravila zaplet pojavi: **vedno/ne vedno.**

Ali je bolnik takrat ali kasneje v podobni indikaciji prejel drugačno zdravilo? **Da/Ne.**

Ali je drugo zdravilo prenesel brez zapletov? **Da/Ne.**

Katero? _____

Ali se vam zdi še kaj pomembno? _____

Izpolnil zdravnik _____ Datum _____

(ime, priimek)

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA IMUNSKO POMANJKLJIVOST

Odrasli bolniki s sumom na primarno imunsko pomanjkljivost (PIP) potrebujejo pregled pri kliničnem imunologu. Sum na PIP postavimo, če ima bolnik dva simptoma ali več simptomov, navedenih v Tabeli 2 (5). Pri odraslem bolniku najprej izključimo sekundarno imunsko pomanjkljivost, ki je veliko bolj pogosta.

Tabela 2. Deset opozorilnih znakov za primarno imunsko pomanjkljivost pri odraslem bolniku (povzeto po Jeffery Model Foundation).

1. Najmanj dve okužbi ušes v enem letu.
2. Najmanj dve okužbi sinusov v enem letu ob izključeni alergiji.
3. Ena pljučnica na leto, najmanj dve leti zapored.
4. Kronična driska z izgubo telesne mase.
5. Ponavljajoče virusne okužbe, kot so nahod, herpes, bradavice, kondilomi.
6. Potreba po intravenskih antibiotikih za zdravljenje okužb.
7. Ponavljajoči se globoki ognojki na koži ali ognojki na notranjih organih.
8. Trdovratni soor ali glivične okužbe na koži ali drugih mestih.
9. Okužba z normalno nenevarnimi atipičnimi mikobakterijami.
10. Pozitivna družinska anamneza primarne imunske pomanjkljivosti.

Ker gre pri PIP za klinično zelo različne oblike bolezni, težko opredelimo stopnjo nujnosti. Glede na časovni potek in resnost bolezni bolnika napotimo s stopnjo nujnosti redno ali hitro. Pod zelo hitro napotimo bolnike s pogostimi okužbami in znižano koncentracijo protiteles ($\text{IgG} < 5 \text{ g/l}$), ki bodo verjetno potrebovali nadomeščanje z imunoglobulini.

Stopnje nujnosti

Vse napotnice so triažirane, zato za optimalno organizacijo dela potrebujemo podatke o številu in povzročitelju okužb, poteku otroških bolezni, cepljenju in zapletih po cepljenju, okužbah v otroštvu in odraslosti ter pridruženih avtoimunskih ali malignih bolezni ter izvide ostalih specialistov, osnovni hemogram in koncentracijo protiteles IgG.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA SISTEMSKO AVTOVNETNO BOLEZEN

Na sistemsko avtovnetno bolezen (periodične vročice, Behçetova bolezen, Stillova bolezen v odrasli dobi, sindrom Schnitzlerjeve) posumimo pri bolnikih z epizodami nepojasnjene vročine, ki trajajo od 24 ur do 7 dni, pri katerih smo izključili infektivne, avtoimunske, medikamentozne in maligne vzroke (1).

Med sistemske avtovnetne bolezni uvrščamo prirojene bolezni s pojavom v otroški dobi (v tem primeru je potrebna napotitev na KOARKI Pediatrične klinike Ljubljana) in s pojavom v odrasli dobi ter pridobljene avtovnetne bolezni, ki se lahko pojavijo v kateri koli starostni skupini.

Na avtovnetne bolezni posumimo pri bolnikih z intermitentno, periodično ali trajno povišano telesno temperaturo in:

1. serozitisom (plevritisom, perikarditisom, peritonitisom);
2. artritisom;
3. kožnimi izpuščaji (podobnimi koprivnici, nevtrofilnimi dermatozami);
4. prizadetostjo sluznic.

Primeri avtovnetnih bolezni in opozorilni znaki, ob katerih pomislimo nanje

- Periodične vročice (spontane ali sprožene (stres, virusna okužba, menstruacija ipd.)) so 24–96 ur trajajoče epizode vročine z artralgijami, artritisom, izpuščajem (urtikam ali erizipelu podoben izpuščaj goleni), serozitisom (izjemoma so prizadete tudi možganske ovojnice (sterilni meningitis, na katerega pomislimo po izključitvi infektivnih povzročiteljev) in prizadetostjo vida ali sluha.
- Sindrom Schnitzlerjeve – povišana telesna temperatura (periodična ali vztrajajoča), paraproteinemija IgM kapa, koprivnici podoben izpuščaj, bolečine v kosteh.
- VEXAS – pridobljen sindrom, ki se pojavlja samo pri moških, praviloma starejših od 45 let, z značilnim mielodisplastičnim sindromom, povišano telesno temperaturo in bolečinami v sklepih.
- Stillova bolezen v odrasli dobi – vsaj dva tedna trajajoči simptomi: povišana telesna temperatura ($> 39^{\circ}\text{C}$), generaliziran izpuščaj barve lososa, oligoartritis ali poliartritis, boleče grlo, levkocitoza, sepsi podoben sindrom aktivacije makrofagov (vročina, hepatosplenomegalija z iztirjenimi jetrnimi encimi, hipofibrinogenemija, hiperferitinemija, anemija, trombocitopenija, hemofagocitoza).
- Behçetov sindrom – razjede sluznic, nodozni eritem, panuveitis, meningoencefalitis.

Stopnje nujnosti

Z izjemo sindroma aktivacije makrofagov in sterilnega meningitisa pri sistemskih avtovnetnih boleznih ni urgentnih stanj. Napotitve so pod »redno«, če so epizode poslabšanj redke in dobro nadzorovane s simptomatskim zdravljenjem, oziroma »hitro«, če ima posameznik več kot eno epizodo na mesec oziroma izrazito vplivajo na kakovost življenja. Pri nujnih stanjih je smiselno posvet glede terapevtskih in diagnostičnih postopkov že med bolnikovim osnovnim bolnišničnim zdravljenjem. Stillovo bolezen v odrasli dobi ter Behçetov sindrom v Sloveniji tradicionalno obravnavajo revmatologi (diferencialno diagnosticiranje vaskulitisa, artritisov), zato je za obravnavo teh stanj po zaključeni revmatološki obravnavi smiselna napotitev k imunologu.

LITERATURA

1. Košnik M. Imunske pogojene bolezni. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotštvo Buča; 2022. p.1265–320.
2. Referral criteria to immunologist/allergist. General Practice Notebook. Dosegljivo 24.10.2022 na URL: <https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=x20080130212418225450>.
3. The Newcastle upon Tyne Hospital. Referral guidelines clinical immunology and allergy. https://www.newcastle-hospitals.nhs.uk/content/uploads/2020/09/REFERRAL_GUIDELINES__2019_PDF.pdf.
4. Kadivec S, Košnik M. The Ability to Use Epinephrine Autoinjector in Patients Who Receive Prescription Immediately after Anaphylaxis. Int Arch Allergy Immunol 2021;182:625–30.
5. The Jeffrey Modell Foundation Advisory Board. 10 warning signs of primary immunodeficiency, 2009. Dosegljivo 29.09.2022 na URL: http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/10_warnings_poster_eng.pdf.

PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA SRCA Z OBREMENITVIJO – KOGA NAPOTITI?

MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY – WHOM TO REFER?

MONIKA ŠTALC

IZVLEČEK

V diagnostičnem potopku pri stabilni koronarni bolezni imajo osrednjo vlogo neninvazivne slikovne metode – perfuzijska scintigrafija srca/miokarda (PSM), obremenitveni ultrazvok srca, obremenitvena magnetna resonanca srca in računalniška tomografija koronarnih arterij. Odločitev o izbiri diagnostične metode temelji na kliničnih značilnostih bolnika, diagnostični lastnosti preiskavne metode in njihovi razpoložljivosti v posamezni zdravstveni ustanovi ter na predvidenem terapevtskem ukrepanju. PSM je neninvazivna funkcijska slikovna preiskava, s katero ocenimo prekrvitev srčne mišice. Najprimernejša je za dokazovanje obstruktivne koronarne bolezni pri simptomatskih bolnikih s srednje veliko predtestno verjetnostjo prisotnosti bolezni. Občutljivost PSM je 80–90 %, specifičnost pa 80 %. Uporabljamo jo tudi za opredelitev funkcijskega pomena mejno pomembnih zožitev epikardialnih koronarnih arterij, ugotovljenih z invazivno koronarografijo ali računalniško tomografijo koronarnih arterij. PSM je primerna diagnostična metoda pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli srčni infarkt in/ali imeli revaskularizacijo koronarnih arterij in imajo ponovno težave, ki so sumljive za poslabšanje koronarne bolezni. Ima pomembno vlogo za napoved izida bolezni pri bolnikih s koronarno boleznijo in oceno tveganja pred velikimi nesrčnimi kirurškimi posegi.

Ključne besede: predtestna verjetnost za obstruktivno koronarno bolezen, neninvazivne slikovne metode, perfuzijska scintigrafija srca, kronični koronarni sindrom.

ABSTRACT

Non-invasive imaging modalities (myocardial perfusion scintigraphy (MPS), stress echocardiography, stress cardiac magnetic resonance and coronary computed tomography angiography) play a fundamental role in the evaluation of patients with stable coronary artery disease. When choosing a specific imaging test, one needs to take into account clinical likelihood, patient characteristics, availability as well as local expertise. MPS is a non-invasive functional imaging test that evaluates myocardial perfusion. It is most suitable for the detection of obstructive coronary artery disease in patients with intermediate-high pre-test probability. The sensitivity of MPS is 80-90%, the specificity is 80%. MPI is also used to define the significance of epicardial coronary artery stenosis detected by coronary computed tomography angiography or invasive coronary angiography. MPS is a suitable method for patients with a history of myocardial infarction or revascularization in whom worsening of coronary artery

disease is suspected. MPS plays an important role in predicting disease outcome in patients with coronary artery disease and is used for risk assessment before major non-cardiac surgery.

Keywords: pre-test probability of epicardial coronary artery disease, non-invasive imaging methods, myocardial perfusion scintigraphy, chronic coronary syndrome.

UVOD

Koronarna bolezen je eden od najpogostejših vzrokov obolevnosti in umrljivosti v razvitem svetu. Je dinamičen proces, ki se najpogosteje klinično izrazi kot akutni koronarni sindrom (AKS) ali kronični koronarni sindrom (KKS) (1). Pri opredelitvi AKS imata pomembno vlogo 12-kanalni elektrokardiogram (EKG) in določanje koncentracije troponina. Pri AKS praviloma opravimo invazivno koronarografijo, ki omogoča tudi hkratno revaskularizacijo (2).

Pri KKS imajo v diagnostičnem potopku osrednjo vlogo neninvazivne slikovne metode: per-fuzijska scintigrafija srca/miokarda (PSM), obremenitveni ultrazvok srca, obremenitvena magnetna resonanca srca in računalniška tomografija koronarnih arterij (1).

Pomen neinvazivnih slikovnih metod v diagnostiki, njihovem vplivu na zdravljenje in oceni tveganja za srčnožilne dogodke so v zadnjih letih opredelili v več mednarodnih smernicah (3,4). Odločitev o izbiri diagnostične metode temelji na: kliničnih značilnostih bolnika, diagnostični lastnosti preiskavne metode in njihovi razpoložljivosti v posamezni zdravstveni ustanovi ter na predvidenem terapičnem ukrepanju (3). Ob izbiri moramo upoštevati tudi sevanje, kateremu izpostavimo preiskovanca, če izberemo PSM ali računalniško tomografijo koronarnih arterij. Preiskavne metode se med seboj dopolnjujejo, saj z računalniško tomografijo koronarnih arterij pridobimo anatomske, z ostalimi pa funkcijske podatke o koronarni bolezni, zato jih pri nekaterih bolnikih tudi kombiniramo (1). V tem prispevku bomo podrobneje opisali vlogo PSM.

PREDTESTNA VERJETNOST ZA KORONARNO BOLEZEN IN IZBIRA PREISKAVNIH METOD

Starost, spol, prisotnost dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni in simptomi nam pomagajo pri oceni verjetnosti za prisotnost koronarne bolezni, oceni tveganja za srčno-žilne dogodke in izbiri neinvazivnih slikovnih preiskav. Tako evropske kot ameriške smernice priporočajo za izračun predtestne verjetnosti za obstruktivno koronarno bolezen pri simptomatskih bolnikih uporabo tabele, ki jo prikazuje slika 1 (3,4). Na sliki je prikazana tudi izbira preiskavne metode glede na predtestno verjetnost. Za neinvazivne preiskavne metode so najprimernejši bolniki s srednjo predtestno verjetnostjo (1,3,4). Bolniki z nizko predtestno verjetnostjo (manj kot 5%) praviloma nadaljnje diagnostike ne potrebujejo, saj je pri njih delež lažno pozitivnih izvidov prevelik (3). Pri bolnikih s srednjo do veliko predtestno verjetnostjo (nad 15%) izberemo neinvazivne slikovne metode. Vrsto let smo pri teh bolnikih izbrali klasično EKG obremenitveno testiranje kot prvo neinvazivno diagnostično metodo. Po novih podatkih zaradi premajhne občutljivosti in specifičnosti EKG obremenitveno testiranje za izključitev koronarne bolezni ne zadošča, kar je navedeno tudi v zadnjih smernicah (3). S tem testiranjem še vedno pridobimo pomembne podatke o bolniku, kar nam dodatno pomaga pri klinični oceni bolnikovega tveganja za koronarno bolezen: prag težav, opredelimo telesno zmogljivost, odgovor krvnega tlaka na obremenitev, pojav aritmij, dinamiko ST veznice v EKG (3).

Pri bolnikih s predtestno verjetnostjo med 5 in 15% pri odločitvi za napotitev na nadaljnje diagnostične postopke upoštevamo še bolnikove klinične značilnosti (klinično verjetnost): prisotnost dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni, spremembe v EKG v mirovanju, izvid morebiti opravljenega obremenitvenega testiranja, prisotnost kalcinacij v koronarnih arterijah...(3).

Pri bolnikih z zelo veliko predtestno verjetnostjo lahko že kot prvo preiskavno metodo izberemo invazivno koronarografijo, saj pri neinvazivnih slikovnih preiskavah z večanjem predtestne verjetnosti raste število lažno negativnih izvidov (1,3,4).

Pri izbiri testa upoštevamo tudi občutljivost in specifičnost posameznih neinvazivnih preiskavnih metod. Pri bolnikih z večjo predtestno verjetnostjo raje izberemo teste z večjo občutljivostjo (npr PSM), pri bolnikih z manjšo predtestno verjetnostjo pa teste z večjo specifičnostjo (npr računalniška tomografija koronarnih arterij). S tem se poskušamo v čim večji meri izogniti lažno negativnim in lažno pozitivnim izvidom (slika 1) (3,4).

	Tipična angina		Netipična angina		Neanginozna bolečina		Dispnea	
Starost (let)	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Izbira preiskavnih metod	Nič	Računalniška tomografija koronarnih arterij (CTA)	Perfuzijska scintigrafija srca Obremenitveni ultrazvok srca Obremenitvena magnetna resonanca srca	Invazivna koronarografija
Predtestna verjetnost	Zelo nizka			Zelo visoka

Slika 1. Predtestna verjetnost za koronarno bolezen in izbor preiskavnih metod glede na predtestno verjetnost (prirejeno po (3,4)).

PERFUZIJSKA SCINTIGRAFIJA SRCA

PSM je neinvazivna funkcijska preiskava, s katero ocenjujemo prekrvitev srčne mišice. Temelji na intravenskem vbrizganju radiofarmaka v mirovanju in med obremenitvijo. Radiofarmaka, ki se uporabljata za PSM z enofotonsko izsevno tomografijo (SPECT) sta sestavljena iz radioaktivnega izotopa tehnecija (^{99m}Tc), ki je vezan na molekulo tetrofosmina ali sestamibija. V srčnomišično celico vstopata s pasivno difuzijo in se ireverzibilno vežeta v mitohondrije (5). Radiofarmak ne povzroča alergičnih reakcij in ga lahko varno uporabimo tudi pri bolnikih z znano alergijo na rentgenska kontrastna sredstva ter ne vpliva na ledvično in jetrno funkcijo.

Radiofarmak se nakopiči v srčni mišici sorazmerno s področnim krvnim pretokom v posamezni koronarni arteriji. Zdrava arterija se na vsako obremenitev odzove z izrazitejšo dilatacijo kot bolna, zato se v njenem področju nakopiči več radiofarmaka kot v področju, ki ga oskrbuje koronarna arterija z več kot 50% zožitvijo svetline (6).

Zadostna obremenitev je pogoj, da bo obremenitvena PSM imela pravo diagnostično vrednost. Vselej, ko je bolnik za to sposoben in nima kontraindikacij, se odločimo za obremenitev na kolesu ali tekoči preprogi. Bolnike, ki niso sposobni telesne obremenitve, ki imajo kompletni levokračni blok ali pretežno elektrosistoličen ritem ob vgrajenem srčnem

vzpodbujevalniku »obremenimo« farmakološko z vazodilatacijskimi zdravili – agonisti adenozijskih receptorjev (adenozin, dipiridamol, regadenozon) ali redkeje s pozitivnim inotropnim zdravilom (dobutamin) (5,6). Približno eno uro po aplikaciji radiofarmaka sledi slikanje na gama kameri. Po obdelavi podatkov z rekonstrukcijskimi algoritmi dobimo scintigrame, na katerih ocenjujemo in primerjamo prekrvitev srčne mišice v mirovanju in med obremenitvijo. Pri zdravih je kopičenje radiofarmaka v srčni mišici med obremenitvijo enakomerno, kar kaže na uravnoteženo povečanje krvnega pretoka v vseh delih srca med naporom. Na patološkem scintigramu vidimo pri obremenitvi eno ali več področij znižanega ali odsotnega nabiranja radiofarmaka, bodisi zaradi znižanega krvnega pretoka skozi zoženo žilo med naporom bodisi zaradi brazgotinsko spremenjene srčne mišice po predhodnem infarktu. Za razlikovanje med obema stanjema potrebujemo primerjavo s scintigramom v mirovanju. Znižana prekrvitev med obremenitvijo, ki se izboljša v mirovanju, predstavlja reverzibilno ishemijo miokarda. V kolikor pa se znižano kopičenje radiofarmaka na obremenitvenem scintigramu v mirovanju ne izboljša, je v tem področju prisotna brazgotina. To potrjuje tudi slabše ali odsotno gibanje srčne stene v tem področju (6).

Indikacije za perfuzijsko scintigrafijo srca z obremenitvijo

Pred izvedbo PSM moramo vedno poleg indikacij oceniti tudi kontraindikacije za preiskavo (kontraindikacije za obremenitev, nesodelujoč bolnik, nosečnost), neposredna (sevalna obremenitev) in posredna tveganja za bolnika (nepotrebne dodatne diagnostične preiskave) (5).

1. Kronični koronarni sindrom

Bolniki s sumom na koronarno bolezen

V klinični praksi PSM uporabljamo za odkrivanje prisotnosti obstruktivne koronarne bolezni pri simptomatskih bolnikih s prsno bolečino ali dispneo, ki imajo srednjo do visoko predtestno verjetnost (slika 1) (3). Občutljivost PSM za odkrivanje obstruktivne koronarne bolezni je 80 do 90 %, specifičnost 80 % (7). Izjema so le bolniki z novo nastalim srčnim popuščanjem in/ali pomembno okrnjeno sistolično funkcijo levega prekata, za katere PSM ni najbolj primerna preiskava za ugotavljanje prisotnosti koronarne bolezni. Smernice priporočajo, da te bolnike napotimo na invazivno koronarografijo ali računalniško tomografijo koronarnih arterij (3).

Ob interpretaciji izvida PSM je pomembno, da upoštevamo, da negativen izvid PSM ne izključuje subkliničnih oblik koronarne ateroskleroze (1). Pomembna omejitev PSM je ta, da je izvid lahko lažno negativen pri uravnoteženi trižilni koronarni bolezni, saj metoda temelji na oceni relativne perfuzije (6).

Pri približno 20% bolnikov z ugotovljeno reverzibilno ishemijo in značilnimi simptomi s koronarografijo ne ugotovimo obstruktivne koronarne bolezni (ishemija brez obstruktivne koronarne bolezni - INOCA), v tem primeru je ishemija lahko posledica mikrovaskularne koronarne bolezni ali drugih razlogov kot so npr. hipertrofija levega prekata ali vnetja (1,3).

PSM ima pri bolnikih tudi prognostičen pomen. Ob odsotnosti reverzibilne ishemije je verjetnost pomembnejših zožitev na koronarnih arterijah majhna, prognoza je dobra, letno tveganje za srčni infarkt ali srčno-žilno smrt je manj kot 1% ne glede na predtestno verjetnost za koronarno bolezen (5). Veliko področje ishemije ali prizadetost v več žilnih teritorijih za bolnika predstavlja slabšo prognozo in veliko ogroženost za srčno-žilne zaplete. Odgovora, ali z revaskularizacijskimi posegi lahko prognozo teh bolnikov izboljšamo (zmanjšajo srčno-žilno umrljivost in pojavnost srčnih infarktov), zaenkrat nimamo. V starejših opazovalnih raziskavah so ugotovili, da imajo bolniki z zmerno do obsežno ishemijo (>10%) boljše prognozo, če pri njih opravimo revaskularizacijski poseg, kot če jih zdravimo z zdravili (8). Zato

tudi smernice v teh primerih priporočajo revaskularizacijski poseg (3). Leta 2020 objavljena randomizirana raziskava ISHEMIA pri bolnikih z zmerno do obsežno ishemijsko koristi revaskularizacijskih posegov v primerjavi z optimalnim medikamentoznim zdravljenjem v primarnem opazovanem dogodku (srčno-žilna umrljivost, srčni infarkt, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris ali srčnega popuščanja ali srčni zastoj) ni pokazala (9). Pri vrednotenju rezultatov raziskave moramo upoštevati, da so izključili nekatere najbolj ogrožene bolnike: z iztisnim deležem levega prekata manj kot 35%, prsno bolečino kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili, predhodno revaskularizacijo ali nedavnim akutnim koronarnim sindromom ter z ugotovljeno zožitvijo debela leve koronarne arterije. Za dokončno opredelitev pomena ishemije za odločitve o revaskularizacijskih posegih bodo zato potrebne še nadaljnje raziskave.

PSM se je izkazala tudi kot učinkovita presejalna metoda za odločitve o potrebi po napotitvi na koronarografijo. V raziskavi, ki je vključila skoraj 15000 ambulantnih bolnikov, so napotili na koronarografijo le 1,3 % bolnikov, ki so imeli normalen izvid PSM (10).

Bolniki z znano koronarno boleznijo

S PSM lahko opredelimo funkcijski pomen mejno pomembnih zožitev epikardialnih koronarnih arterij (40-70%), ugotovljenih z invazivno koronarografijo ali računalniško tomografijo koronarnih arterij (6). Najpogostejše so za to primerni bolniki, ki so imeli predhodno opravljeno računalniško tomografijo koronarnih arterij. V zadnjem obdobju PSM uporabljamo redkeje za funkcijsko oceno po invazivni koronarografiji, saj le-to opredelijo že med samim posegom z določitvijo indeksov FFR (*angl.* fractional flow reserve) in iFR (*angl.* instant wave-free ratio).

Na PSM lahko napotimo asimptomatske ali simptomatske bolnike, pri katerih zaradi obsežnih kalcinacij v področju koronarnih arterij računalniške tomografije koronarnih arterij niso opravili ali je bila preiskava nedijagnostična.

PSM lahko uporabimo za oceno lokacije in obsega reverzibilne ishemije ter viabilnosti miokarda pri bolnikih z dokazano kronično popolno zaporo koronarne arterije (CTO) pred odločitvijo o revaskularizacijskem posegu. Zaradi razvoja kolateral je lahko pri teh bolnikih perfuzija le malo okrnjena, s PSM v tem primeru ne ugotovimo pomembne reverzibilne ishemije ali brazgotine.

PSM je primerna diagnostična metoda pri bolnikih, ki so v preteklosti doživeli srčni infarkt in/ali imeli opravljano revaskularizacijo koronarnih arterij (perkutano ali kirurško) in imajo ponovno težave, ki so sumljive za poslabšanje koronarne bolezni ter smo izključili akutni koronarni sindrom (1,3). PSM ni primerna v diagnostiki prsne bolečine pri bolnikih v prvih tednih po perkutani revaskularizaciji, saj je izvid PSM zaradi endotelijske disfunkcije po posegu lahko lažno pozitiven. Spremljanje asimptomatskih bolnikov s PSM po revaskularizacijskih posegih ni priporočeno (3).

Podobno kot pri bolnikih s sumom na koronarno bolezen ima PSM tudi pri bolnikih z znano koronarno boleznijo prognostičen pomen (5).

2. Akutni koronarni sindrom

Bolnike, ki imajo nizko tveganje za srčnožilne zaplete (nimajo več prsne bolečine, imajo negativen ali mejno zvišan troponin, normalen EKG ali neznatne spremembe v EKG), po pregledu na urgenci za opredelitev prisotnosti obstruktivne koronarne bolezni lahko napotimo na PSM (4).

3. Ocena tveganja pred velikimi nesrčnimi operacijami

Pri bolnikih z veliko predtestno verjetnostjo ali kliničnim sumom na koronarno bolezen in tistih z zelo slabo telesno zmogljivostjo (z znano ali brez koronarne bolezni) lahko uporabimo PSM pred elektivnimi operacijami z velikim tveganjem (>5%) za srčnožilne zaplete (npr. velike torakalne, abdominalne ali urološke operacije, operacije aorte, transplantacije jeter, pljuč...) za oceno perioperativnega tveganja. Veliko področje reverzibilne ishemije je povečano z večjim tveganjem za perioperativno srčno-žilno smrt in srčni infarkt. Pri bolnikih, pri katerih ishemije ne ugotovimo, je tveganje za perioperativne srčno-žilne zaplete majhno (11).

4. Ocena prisotnosti ishemije pri anomalijah koronarnih arterij

PSM lahko uporabimo kot eno izmed neinvazivnih metodo za ugotavljanje prisotnosti ishemije pri bolnikih, ki imajo že ugotovljeno anomalijo koronarnih arterij (npr. mišični most, anomalna izstopišča koronarnih arterij, ...). Pri izbiri diagnostične metode upoštevamo, da je PSM povezana s sevalno obremenitvijo bolnika, kar je predvsem pomembno kadar gre za mlajše odrasle ali otroke (12,13).

ZAKLJUČEK

Perfuzijska scintigrafija srca je neinvazivna funkcijska preiskava, ki jo uporabljamo pri obravnavi bolnikov s sumom ali že potrjeno koronarno boleznijo. Pri teh bolnikih izberemo PSM, ker ima dokazano diagnostično in prognostično vrednost. V množici različnih diagnostičnih metod pa je potreben skrben razmislek o izboru in vrstnem redu preiskav, da omogočimo optimalno integrirano obravnavo bolnikov.

LITERATURA

1. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2022;23:e6–e33.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77.
4. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368–e454.
5. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2015;42:1929–40.
6. Dolenc Novak M, Štalc M. Nuklearna kardiologija. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Slovensko zdravniško društvo; Knjigotrštvo Buča; 2018. p. 156–8.
7. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009;119:561–87.
8. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900–7.
9. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–407.
10. Miller TD, Hodge DO, Milavetz JJ, Gibbons RJ. A normal stress SPECT scan is an effective gatekeeper for coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2007;14:187–93.
11. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022. Dosegljivo 20.10.2022 na URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
12. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
13. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation* 2021;144:983–96.

