
Mirjana Doknić¹

NEDOSTATAK HORMONA RASTA I ZNAČAJ NJEGOVE NADOKNADE U PERIODU TRANZICIJE – OD KASNE ADOLESCENCIJE DO ODRASLOG DOBA

Smernice za prelazak pacijenata sa NHR od pedijatra endokrinologa do interniste endokrinologa

Sažetak: Period tranzicije (TP) je razdoblje života koje traje nekoliko godina nakon postizanja finalne telesne visine, u rasponu od 16. do 26. godine života. U ovom periodu se postiže maksimum u mišićnoj masi i gustini kostiju jedinke. Nedostatak hormona rasta (NHR) u periodu tranzicije vodi redukciji gustine kostiju i neadekvatnom telesnom sastavu sa posledičnim smanjenjem mišićne mase i povećanjem abdominalnog masnog tkiva. Takođe se kod pacijenata sa NHR u tranziciji pogoršava lipidni profil, povećava insulinska rezistencija sa rizikom od nastanka metaboličkog sindroma. Nadoknada HR tokom TP ima povoljan učinak na gustinu i kvalitet kosti, telesni sastav i kardiovaskularni aparat, čime se smanjuje morbiditet i mortalitet ovih osoba u odraslom dobu. Posebno važnu ulogu HR ima na poboljšanje kvaliteta života mladih ljudi.

Da bi pacijenti lečeni tokom detinjstva hormonom rasta nastavili ovu terapiju i nakon završetka rasta, kreirali smo smernice koje pomažu boljoj komunikaciji dečjeg i „odraslog” endokrinologa. Bliža saradnja ove dve specijalnosti olakšava pacijentima lakši nastavak lečenja hipopituitarizma u odraslom dobu. Smernice koje su prezentovane u ovom radu imaju za cilj da se spreči odustajanje pacijenata u periodu tranzicije od nastavka supstitucije hormonom rasta i drugih nedostajućih hormona.

Ključne reči: nedostatak hormona rasta, period tranzicije, smernice

Uvod

Period tranzicije (TP) predstavlja period u životu jedinke od kasne adolescencije do postizanja potpunog fizičkog i psihosocijalnog sazrevanjem u odraslu osobu. Ovo

¹ Mirjana Doknić, Odeljenje za neuroendokrinologiju, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; e-mail: mirjanadoknic@gmail.com

razdoblje života traje nekoliko godina nakon završetka rasta, u rasponu od 16. do 26. godine života.¹ Zbog telesnih, metaboličkih, psiholoških i socijalnih specifičnosti koje generalno prate prelazak od kasnog puberteta u odraslo doba, kod mladih sa nedostatkom hormona rasta (NHR) potrebna je posebna pažnja i saradnja između endokrinologa pedijatra i endokrinologa interniste. Kod osoba koje su tokom detinjstva imale NHR, neophodno je razmotriti potrebu za nastavkom ove terapije.²

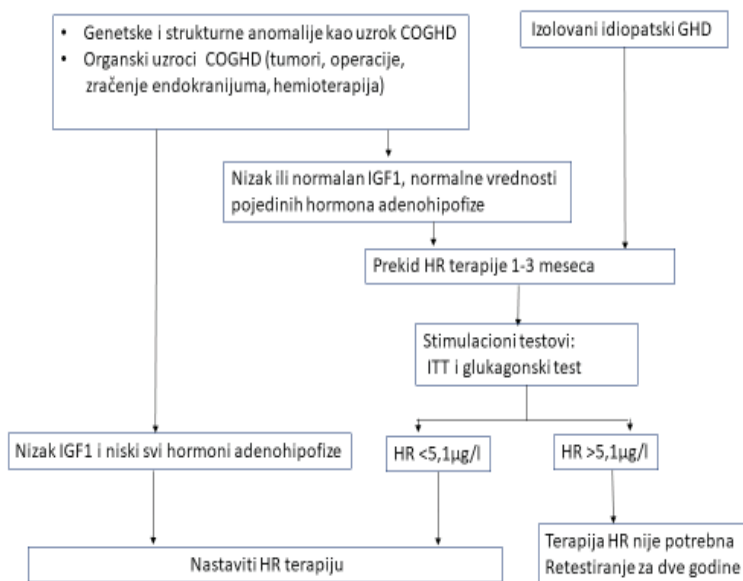
Postizanje zadovoljavajuće telesne visine je samo preduslov za postizanje normalnog telesnog sastava. Ranije se terapija hormonom rasta ukidala kada pacijent završi rast i postigne finalnu telesnu visinu. Međutim, upravo je TP kada se postiže maksimum u mišićnoj masi i gustini kostiju. Smatra se da se kost izgrađuje sve do 30. godine života. Kada u TP nedostaje hormon rasta (HR) dolazi do nemogućnosti postizanja maksimalne gustine kostiju i neadekvatnog telesnog sastava na račun redukcije mišićne mase i povećanja abdominalnog masnog tkiva.³ Takođe se pogoršava lipidni profil sa rizikom od metaboličkog sindroma. Zbog toga, posle perioda detinjstva, hormon rasta najvažniju ulogu ima baš u periodu tranzicije. Njegova supstitucija tokom TP ima povoljan učinak na kost, telesni sastav i kardiovaskularni aparat, čime se smanjuje morbiditet i mortalitet ovih osoba u odraslom dobu.⁴ Evidentno je poboljšanje kvaliteta života tokom terapije HR u ovom osetljivom psihosocijalnom periodu jedinke.

Kada pedijatar endokrinolog proceni da je pacijent završio rast pristupa se retestiranju kod interniste endokrinologa.⁵ Preporuka je da se pre retestiranja obustavi terapija hormonom rasta na 1-3 meseca. Jedna trećina pacijenata sa izolovanim idiopatskim NHR u detinjstvu u tranziciji oporavi osovinu HR. Ako je uzrok deficita hormona rasta organski razlog (endokranijalni tumori), strukturne anomalije hipotalamusa i hipofize ili dokazana genetska mutacija (transkripcioni faktori uključeni u razvoj hipofizne regije), deficit HR perzistira (Slika 1). U tim slučajevima obično postoji deficit svih hormona adenohipofize (ACTH, TSH, FSH/LH) pa se ne sprovede provokacioni testovi, već je nizak IGF1 dovoljan za dijagnozu NHR.^{2,5} Kod ostalih pacijenata se uz merenje IGF1 savetuje retestiranje sa jednim ili dva stimulatorska testa. Stimulatorski testovi koji se kod nas sprovedu u tranziciji su ITT (test insulinske tolerancije) i glukagonski test. Vrednost maksimalnog odgovora HR < 5.1 µg/l u ovim testovima, indikativna je za deficit hormona rasta. Pošto se pacijenti u TP nalaze na prelazu između detinjstva i odraslog doba i doze HR treba da budu između vrednosti za ova dva perioda života. Počinje se sa manjim dozama 0.3–0.5 mg/dan, pa se zatim doza titrira prema IGF1 i kliničkom odgovoru, retko prelazi 1,6 mg/dan. Doza se individualno određuje za svakog pacijenta, cilj je da IGF1 bude u sredini normalnog opsega za godine starosti.^{5,7}

Praćenje terapije hormonom rasta tokom TP podrazumeva šestomesečne kontrole (telesna težina, telesna visina, obim kuka i struka, merenje krvnog pritiska, glikemija, HbA1c, lipidnog profila), godišnje određivanje kvaliteta života pomoću adekvatnog upitnika (AGHDA-QoL) i merenje nivoa tiroidnih hormona i kortizola. Evaluaciju

telesnog sastava metodom DXA i gustine kostiju potrebno je sprovesti bazno i svakih 2–5 godina terapije.²

Shema za retestiranje pacijenata sa nedostatkom hormona rasta u periodu tranzicije⁶



Smernice za prelazak pacijenata sa NHR od pedijatra endokrinologa do interniste endokrinologa

Mirjana Doknić^{1,3}, Tatjana Milenković², Vera Zdravković^{3,4}, Maja Jesić^{3,4}, Slađana Todorović², Katarina Mitrović^{2,4}, Rade Vuković²; Studijska grupa za terapiju hormonom rasta u tranziciji*

Lečenje pacijenata sa nedostatkom hormona rasta (NHR) u periodu tranzicije još uvek je izazov za pedijatre endokrinologe i „odrasle” endokrinologe, pa je saradnja ove dve specijalnosti ključ uspeha za lečenje ovih osoba do postizanja njihove pune psihofizičke zrelosti u odraslu osobu.

Pacijent u periodu tranzicije nema potpunu predstavu šta ga očekuje na endokrinološkim odeljenjima klinika za odrasle. On je najčešće preplašen budući da napušta pedijatra endokrinologa, koji ga je godinama lečio, a treba da nastavi lečenje kod novog, njemu nepoznatog doktora. Zbog toga su prve posete internisti endokrinologu

veoma bitne za „razbijanje” tog straha, pa je bliska komunikacija sa pacijentom od presudne važnosti za njegovo dalje lečenje. Na osnovu sada već petnaestogodišnjeg iskustva na polju tranzicije kod osoba sa NHR u Srbiji, kreirali smo smernice prema kojima bi se rukovodili kako sami pacijenti, tako i nadležni endokrinolozi – pedijatri i internisti. Na taj način bi se poboljšala saradnja pedijatar endokrinologa i „odraslih“ endokrinologa i time smanjio broj pacijenata koji odustaju od daljeg lečenja hipopituitarizma u periodu tranzicije. Smernice smo adaptirali prema algoritmu koji predlaže *Endocrine Society* (www.endocrinetransitions.org), za pristup pacijentu prilikom prelaska iz pedijatrijske u ustanovu za lečenje odraslih sa GHD.

Smernice za prelazak pacijenta sa nedostatkom hormona rasta iz dečje u „odraslu” endokrinologiju sadrže 3 formulara: 1) Informacije za pacijenta i njegove roditelje, 2) Klinički podaci o pacijentu (popunjava pedijatar endokrinolog i šalje internisti endokrinologu), 3) Klinički podaci o pacijentu nakon evaluacije (popunjava internista endokrinolog i šalje pedijatru endokrinologu koji mu je uputio pacijenta).

***Studijska grupa za tranziciju pacijenata sa nedostatkom hormona rasta** (azbučno): Bajkin Ivana^{8,10}, Bojić Vladimir⁴, Vorgučin Ivana^{9,10}, Dautović Slavica^{9,10}, Đukić Aleksandar^{11,13}, Živić Saša^{5,7}, Katanić Dragan^{9,10}, Lešović Snežana¹⁴, Marković Slavica^{12,13}, Marinković Snežana¹⁴, Medić Milica^{8,10}, Miljić Dragana^{1,3}, Pekić Sandra^{1,3}, Petakov Milan^{1,3}, Sajić Silvija^{3,4}, Soldatović Ivan^{4,15}, Stanković Sandra⁵, Stojanović Marko^{1,3}, Radenković Saša^{6,7}, Radojković Danijela^{6,7}, Cvetković Vesna⁵, Šaranac Ljiljana^{5,7}

¹Odeljenje za neuroendokrinologiju, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije; ²Odeljenje za ispitivanje i lečenje žlezda sa unutrašnjim lučenjem, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić”; ³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ⁴Tiršova univerzitetska dečja klinika; ⁵Odeljenje endokrinologije, Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš; ⁶Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Niš; ⁷Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; ⁸Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad; ⁹Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine – odeljenje endokrinologije, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad; ¹⁰Medicinski fakultet Univerzitet Novi Sad; ¹¹Centar za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Kragujevac; ¹²Pedijatrijska klinika, Klinički centar Kragujevac; ¹³Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; ¹⁴Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma „Zlatibor”; ¹⁵Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd

1) Informacije za pacijenta i njegove roditelje

IME I KONTAKT NADLEŽNOG INTERNISTE ENDOKRINOLOGA**:

Adresa ustanove:

tel:

mob:

e-mail:

**Svaki pedijatar endokrinolog bi naveo kontakt interniste endokrinologa kome on šalje pacijenta u tranziciji.

1. Prvi susret sa internistom endokrinologom najbolje zakazati putem mobilnog telefona ili e-mail.
2. Na prvi susret sa internistom endokrinologom doći sa roditeljima, poneti medicinsku dokumentaciju (otpusne liste i izveštaji pedijatra) i snimke magnetne resonance (MR). Tada poneti uput za pregled interniste endokrinologa, dobijen od nadležnog lekara iz Doma zdravlja. Na tom susretu internista endokrinolog će pacijentu i njegovim roditeljima detaljno objasniti sve o razlozima nastavka hormonske terapije, kao i o rizicima koje nosi prekid ove terapije. Internista endokrinolog je dužan da odgovori i na sva pitanja koje postavi pacijent i njegovi roditelji u vezi sa bolešću i terapijom. Razgovaraće se o tome šta može da očekuje tokom lečenja u bližoj i daljoj budućnosti.
3. Ispitivanje hormonskog i metaboličkog stanja se ispituje tokom 3–5 dana u bolničkim uslovima na odeljenju „odrasle” endokrinologije. Tada poneti uput za hospitalizaciju, dobijen od nadležnog lekara iz Doma zdravlja. Tokom tog perioda se sprovode:
 - Testovi za procenu sekrecije hipofize (obično dva testa)
 - DXA – snimanje gustine kostiju i telesnog sastava
 - Ultrazvuk abdomena i vrata
 - Radiografija pluća i kraniogram
 - Radiografija šake (procena da li je rast završen)
 - Upitnik za kvalitet života

Ako pacijent ima prenoćište u gradu gde se ispitivanje vrši (Beograd, Niš, Novi Sad, Kragujevac), nije u obavezi da leži na odeljenju, već da 3–5 jutara zaredom dolazi na kliniku u prepodnevним časovima (do 12h). Kada se pretrage završe, pacijent je slobodan do sledećeg jutra. Ako se odluči za ovu opciju (Dnevna bolnica), takođe je potreban uput za hospitalizaciju.

4. Pacijent se otpušta sa zakazanim terminom kontrole (obično za mesec dana), kada će biti gotovi rezultati testova.
5. Na osnovu rezultata testova, donosi se odluka o daljem lečenju pacijenta. Najveći broj pacijenata nastavlja terapiju koju je dobijao od pedijatra endokrinologa. Doze hormona rasta u odraslom periodu su značajno niže u odnosu na pedijatrijski uzrast (0.3–1.0 mg). Jedan broj pacijenata oporavi funkciju hipofize, pa nije potrebna dalja hormonska terapija. To su obično pacijenti sa izolovanim nedostatkom hormona rasta.
6. Ako se nastavi redovna hormonska terapija, kontrole kod interniste endokrinologa su obično na 6 meseci. Testovi se više ne sprovode.
7. Šestomesečne kontrole se dogovaraju sa internistom endokrinologom. Tada se proverava hormonski status – jedno uzimanje krvi (u mestu stanovanja pacijenta ili na Klinici za endokrinologiju, prema dogovoru). Za praćenje efikasnosti i doze hormona rasta meri se nivo IGF1.
8. Pacijent se upoznaje sa medicinskom sestrom na odeljenju, koja je zadužena za obuku i praćenje primene hormona rasta (ako se ta terapija nastavlja).
9. Pacijent i njegovi roditelji treba da budu upoznati sa terapijom koju on prima, dozama lekova i postupcima u slučaju posebnih situacija (telesna temperature preko 38C, povraćanje/proliv, operacije, infekcije, gubitak svesti, udesi). Oni moraju biti edukovani o primeni visokih doza hidrokortizona u takvim hitnim stanjima. Takođe, moraju biti upoznati o lokaciji najbližeg urgentnog centra ili stanice hitne pomoći kojima će se javiti u hitnim slučajevima.
10. Ako je pacijent na terapiji hidrokortizonom, potrebno je da nosi sa sobom karticu o tome (dobija je od nadležnog interniste endokrinologa), da bi u slučaju hitnih situacija (infekcije, gubitak svesti, operacije, udesi) dobio hidrokortizon ODMAH intravenski u većim dozama.

**2) Klinički podaci o pacijentu sa NHR tokom detinjstva
(popunjava pedijatar endokrinolog i šalje internisti endokrinologu)**

IME I PREZIME PACIJENTA _____

DATUM ROĐENJA PACIJENTA _____

DATUM DIJAGNOZE HIPOPITUITARIZMA _____

UZRAST PACIJENTA I DATUM KADA JE POSTAVLJENA
DIJAGNOZA _____

Sadašnje tegobe: _____

Etiologija hormonskog deficita: Kongenitalni Genetika Da Ne
Tumori

Tumori H/H regije i mozga, trauma: Kraniofaringeom Meduloblastom
Germinom Adenom hipofize
Astroцитom Perinatalna trauma
Rathkeova cista TBI
PNET Vaskularne lezije
Drugi tumori mozga

Terapija tumora endokranijuma: Hirurgija Datum:
Radioterapija Datum (početak i kraj):
Hemioterapija Datum:

Broj nedostajućih hormona: izolovani nedostatak HR nedostatak FSH/LH
nedostatak ACTH nedostatak ADH
nedostatak TSH

TERAPIJA HORMONIMA (upisati doze pre prelaska kod interniste endokrinologa):

Hormon rasta: Kada je započeta terapija? _____ Doza:
Kada je ukinuta? _____

Hidrokortizon: Kada je započeta terapija? _____ Doza:

Tiroksin: Kada je započeta terapija? _____ Doza:

Seksualni steroidi: Kada je započeta terapija? _____ Doza:

ADH: Kada je započeta terapija? _____ Doza:

Testovi sekretorne rezerve hipofize: datum testa, vrsta tsta, max odgovor **hormona rasta**, početni i max odgovor **kortizola** _____

Komorbiditeti: Da Ne

MRI selarne regije i endokranijuma: Datum snimanja: Opis:

Radiografija šake (koštana starost merena pre prelaska kod interniste endokrinologa):

Datum: Opis:

Datum: Potpis pedijatra endokrinologa

**3) Klinički podaci o pacijentu sa NHR tokom detinjstva
– nakon evaluacije kod interniste endokrinologa**

**(popunjava internista endokrinolog i šalje pedijatru endokrinologu,
koji mu je uputio pacijenta)**

Nakon tri meseca od prijema u tercijarnu endokrinološku ustanovu, gde je pacijent evaluiran, internista endokrinolog obaveštava pedijatra endokrinologa o sledećem:

1. Da li je pacijent adekvatno evaluiran Da Ne
 2. Da li je potvrđen deficit hormona rasta i ostalih hormona adenohipofize Da Ne
 3. Da li je urađen kontrolni ili prvi MR selarne regije i kakav je opis Da Ne
-

4. Da li je urađena DXA (gustina kostiju i telesni sastav) i kakav je rezultat Da Ne
-

5. Da li je pacijent psihološki dobro podneo prelazak od pedijatra ka endokrinologu Da Ne
 6. Da li se pacijent zaposlio ili nastavio školovanje Da Ne
-

7. Kakav je emotivni status pacijenta i interesovanje za potomstvo
-

Datum:

Potpis interniste endokrinologa

Literatura

1. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol, 2005; 152: 165–170.
2. Molitch M, Clemmons D, Malozovski S, Merriam G, Shalet S, Vance M L, for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Clinical Practice Guideline – Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011; 96: 1578–1609.

3. Cook D.M, Rose S.R. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary*, 2012; 15: 301–310.
4. Inzaghi E, Cianfarani S. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 20; 4:34.
5. Petakov M, Doknić M. Ispitivanje i lečenje osoba sa nedostatkom hormona rasta u period tranzicije i odraslom dobu. Glavni urednik Damjanović S. Endokrinološka sekcija SLD, 2016.
6. Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1195–200.
7. Ahmid M, Perry CG, Ahmed SF, Shaikh MG. Growth hormone deficiency during young adulthood and the benefits of growth hormone replacement. *Endocr Connect.*, 2016; 5: R1-R11.