

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujiović <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

МИЛАН ПЕТАКОВ*

САВРЕМЕНИ КОНЦЕПТ ХИПОФИЗИТИСА

С а ж е т а к. – Иако су хипофизитиси до скоро били веома ретки ендокринолошки поремећаји, данас, захваљујући имунолошкој терапији у лечењу различитих канцера, постају веома чести код онколошких пацијената. Имунолошка антиканцерска терапија је заснована на концепту да имуни систем може да елиминише канцер новом стратегијом повећања антитуморског имунитета, тј. подстицања имуног система на борбу са канцерским ћелијама. Приказали смо случај младог мушкарца са метастатским малигним меланомом, код кога је примењено моноклонско антитело (ипилимумаб) уперено против једног од молекула који контролишу тзв. имунолошке контролне пунктове. Ово лечење је довело до комплетне регресије метастаза меланома, али заузврат је довело до низа ендокринолошких нежељених ефеката код пацијента, укључујући и хипофизитис.

Кључне речи: хипофизитис, канцерска имунолошка терапија, инхибитори имунолошких контролних пунктова, ипилимумаб

Хипофизитиси представљају ретке неуроендокринолошке болести које се карактеришу запаљенским процесом локализованим у хипофизи и/или хипофизној петелци (инфундибулум или сталк). Клинички се најчешће испољавају у виду туморске/псеудотуморске масе у селарној регији и испадима у секрецији хипофизних тропних хормона (хипопитуитаризам)[1]. Историјат овог обољења датира 100 година уназад, када су описани први случајеви хипопитуитаризма као последице инфективних разлога, а хипопитуитаризам као последица запаљеног процеса је описан 1950. године (показана је лимфоцитна инфилтрација хипофизе).

* Медицински факултет у Београду, Клиника за ендокринологију КЦС, и-мејл: mmpetakov@yahoo.com

Сматра се да је преваленција хипофизитиса мала и отуда се убрајају у ретке болести, а чине 0,24–0,88% свих селарних и супраселарних туморских лезија (мање од 1% у неурохируршким студијама). Иако популационе студије показују малу учесталост у општој популацији (један случај на девет милиона становника), сматра се да је ова преваленција потцењена, нарочито од када је показано да хипофизитиси могу бити део клиничке слике различитих системских обољења, као и да хипофиза не мора бити увећана или туморски промењена[1,2].

Последњих десетак година, тачније 2011. године, са увођењем савремене антиканцерске терапије са имуномодулаторним дејством[1], долази до драматичног повећања инциденције хипофизитиса као нежељеног ефекта ове савремене терапије[1,2,3]. Ради се о новој генерацији лекова чије је дејство засновано на концепту да имуни систем може да елиминира канцер новом стратегијом повећања антитуморског имунитета, тј. подстицања имуног система на борбу са канцерским ћелијама.

КЛАСИФИКАЦИЈА ХИПОФИЗИТИСА

Хипофизитиси могу бити локализовани само у хипофизи и њеној петељци, када говоримо о примарним хипофизитисима, или запаљење хипофизе може бити део клиничке слике другог системског обољења, када се ради о секундарним формама болести (Табела 1). Постоје и друге поделе на основу анатомске локализације запаљенског процеса у деловима хипофизе или инфундибулума или на основу хистолошког и имуно-хистохемијског налаза после неурохируршке биопсије или уклањања селарне масе (Табела 1).

АНАТОМСКА ПОДЕЛА

- аденохипофизитис (запаљење предњег режња)
- инфундибуло-неуропофизитис (запаљење задњег режња и инфундибулума)
- панпофизитис (запаљење захвата оба хипофизна режња, тј. целој жлезду и инфундибулум)

ХИСТОЛОШКА ПОДЕЛА

- лимфоцитни
- грануломатозни
- ксантоматозни
- плазмоцитни/"IgG4-related"/
- некротизујући,
- мешовити (лимфогрануломатозни, ксантогрануломатозни)

СЕКУНДАРНИ ХИПОФИЗИТИСИ

ИНФЕКЦИЈЕ: туберкулоза, сифилис, гљивичне инфекције

ИНФИЛТРАТИВНЕ ЛЕЗИЈЕ: хистиоцитоза,

СИСТЕМСКА ИНФЛАМАТОРНА ОБОЉЕЊА (саркоидоза, грануломатоза са полиангитисом, IgG4 обољења...)

ИНДУКОВАНИ ЛЕКОВИМА: инхибитори контролних тачака имунолошког одговора, (ЦТЛА-4 антитела, ПД-1 антитела), интерферон

АУТОИМУНА ОБОЉЕЊА (системски еритематозни лупус-СЛЕ)

ЛОКАЛНИ ТУМОРИ (герминоми, Раткеова (Rathke) циста)

Код секундарних хипофизитиса, постојање основног обољења или евентуално јављање манифестација хипофизитиса у трећем тромесечју трудноће или у периоду после порођаја, најчешће указује на лимфоцитни хипофизитис.

КЛИНИЧКА СЛИКА ХИПОФИЗИТИСА

Клиничке манифестације хипофизитиса, без обзира на његову етиологију, могу бити последица притиска селарне и супраселарне инфламаторне масе на околне неуро-анатомске структуре: главобоља, синдром оптичке хијазме са испадима у видном пољу и замућењем вида, и знатно ређе и разроност и двослике због булбомоторне офталмопарезе, услед параселарног ширења масе. Други механизам настанка манифестација хипофизитиса је испад секреције хипофизних трофних хормона, тј. хипопитуитаризам. У зависности од локализације инфламације зависиће и специфичне манифестације. Уколико је захваћен задњи режањ хипофизе са инфундибулумом, појавиће се кранијални инсипидни дијабетес са полиуријом, полакизуријом и полидипсијом. Уколико је захваћен предњи режањ, тј. аденохипофиза,

појавиће се манифестације хипокортицизма, тј. дефицита АЦТХ, и последично и кортизола, као што су: слабост, брзо замарање, хипонатремија, мука, нагон на повраћање и повраћање. Дефицит тиреостимулишућег хормона (ТСХ) доводи до манифестација секундарне хипотиреозе, а дефицит гонадотропина дохипогонадотропизма, тј. поремећаја менструалног циклуса до аменореје, као и губитка либида, еректилне дисфункције код мушкараца. Дефицит хормона раста код одраслих особа углавном не доводи до специфичних манифестација, а код млађих особа које нису комплетирале висински раст доводи до застоја у расту и ниског раста. Свакако, уколико се ради о секундарним хипофизитисима, клиничком сликом обично доминирају манифестације примарног основног обољења, где је запаљење хипофизе део клиничке слике.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА САВРЕМЕНИХ ХИПОФИЗИТИСА

Имунолошки систем је тако организован да постоје сигнали који треба да ограниче и зауставе одбрамбени одговор на одређени патоген, тако да имунолошка реакција не би била претерана и довела до оштећења организма. У превенцији аутоимунитета у основи имунолошке толеранције есенцијалну улогу имају одређени рецептори и молекули који функционишу као имунолошки контролни пунктови (ткз. *checkpoints*) и који инхибирају реактивне Т-лимфоците. ПД-1 (*programmed cell death 1*) је протеински рецепторни молекул састављен од 228 аминокиселина на Т лимфоцитима након њихове активације, и има задатак да заврши имунолошки одговор, тј. да изврши инхибицију активности ефекторних Т лимфоцита. Име је добио јер се погрешно веровало да има улогу у апоптози, тј. програмираној смрти ћелије, но потом је показано да је један од кључних молекула у имунолошкој хомеостазу, тј. толеранцији. Повећана експресија ПД-1 на Т лимфоцитима доводи до инхибиције Т лимфоцита да одговоре на активациони сигнал. ПД-Л1 И ПД-Л2 (лиганди 1 и 2 за ПД-1) су лиганди који се везују за ПД-1 и активирају га, што резултује у блокади Т лимфоцита. ПД-Л1 се експримира на антиген-презентујућим ћелијама, али и бројним нехематопоетским ћелијама, као што су ендотелне ћелије крвних судова, као и ћелијама ока, тестиса и плаценте.

Процес канцерогенезе, између осталог, укључује и развој бројних одбрамбених механизма којима се канцер штити, тј. онемогућава да се имунолошки процеси домаћина ухвате у коштац са ту-

морским ћелијама које представљају страно ткиво [1,2]. У туморској микросредини долази до појаве Т лимфоцита са експресијом ПД-1. Т-лимфоцити, који су способни да препознају канцерске неоантигене, производе алфа-интерферон који индукује лиганд 1 за ПД-1 на канцерским али и другим ћелијама у микросредини тумора, као што су макрофази, стромалне ћелије и дендритичне ћелије. И саме туморске ћелије експримирају током онкогенезе лиганд 1 (ПДЛ-1). На све ове начине долази до гашења, тј. онемогућавања да организам одговори на туморске антигене уништавајући све ћелије које их експримирају, и на тај начин канцерске ћелије опстају и заштићене су од домаћиновог имуног система.

Други битан молекула који инхибира активност Т лимфоцита је антиген ЦТЛА-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4* – антиген 4 цитотоксичних Т лимфоцита), чија је експресија у канцеру повећана.

Дакле, ова два молекула: ЦТЛА-4 и ПД-1 су главни инхибитори контролних пунктова и у основи су интринзични *down* регулатори, пригушивачи имунитета са важном улогом у имунолошкој хомеостазии и толеранцији, али и туморској одбрани од имунолошког система.

Револуционарна техника у лечењу канцера је уведена у клиничку праксу 2011. године и подразумева модулацију, тј. стимулацију имунитета, тако да се тиме активира, тј. појачава његово антитуморско дејство. Та модулација се постиже применом антитела против једног од ова три молекула: ЦТЛА-4 (ипилимумаб), ПД-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и ПД-Л1 (атезолизумаб, авелумаб), чиме се активирају Т лимфоцити реактивни на канцерске антигене, а након блокирања ових имуних контролних пунктова који инхибирају имунолошку реакцију [4,5]. Тиме је омогућено ефикасно лечење и значајно повећано преживљавање код пацијената са бројним канцерима, као што су: малигни меланом, ситноћелијски канцер плућа, канцер простате и др.

Прецизан механизам хипофизитиса индукованог канцерском имунотерапијом остаје нејасан, али постоје докази да су у патогенезу укључени бројни механизми [3,4]. Прво, показана је ектопична експресија антигена ЦТЛА-4 на хипофизним ћелијама, која би могла да индукује цитотоксични тип преосетљивости са активацијом комплекса [5]. Други потенцијални механизам би могао да буде директно везивање антитела против ЦТЛА-4 антигена за ћелије хипофизе и активација цитотоксичности посредоване ћелијама, зависним од антитела. Показано је на експерименталним животињама да може доћи и

до стварања циркулишућих аутоантитела уперених против хипофизних ћелија (антипитуитарна антитела)[2,4].

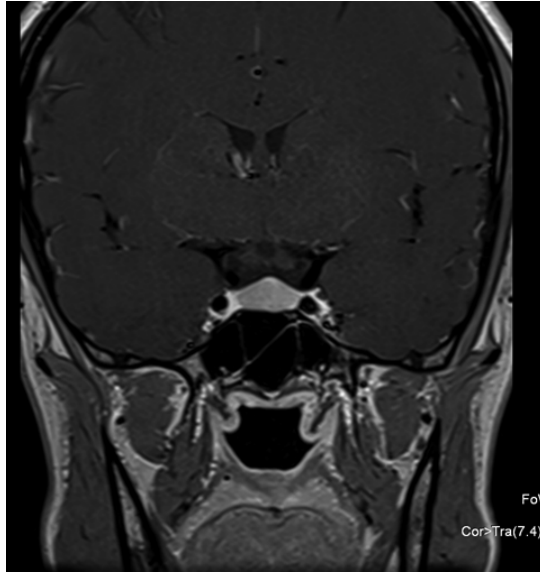
ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Пацијент А. А., стар 40 година, претходно је лечен ипилиму-мабом због метастатског малигног меланома непознатог примарног исходишта са метастазама у препонским лимфним жлездама. Лечење је започето применом овог антитела у дози 2мг/кг тежине сваке три недеље. У четвртој недељи, после II циклуса, долази до манифестација благе тиреотоксикозе (ФТ427,5 пмол/Л, ТСХ 0,009 мИУ/Л, ТСХ-рецепторна антитела, тј. ТРАБ негативна, антиТПО лако повећана 16 ИУ/мл, нег. до 10,0). Истовремено се јављају полидипсично-полиуричне сметње са измереним шећером у крви и до 22 ммол/Л, уз негативну кетонурију, одсутна анти ГАД и анти ИА2 негативна). Започета је инсулинска терапија у базал/болусном режиму, са постизањем задовољавајуће гликорегулације. У петој недељи након започињања имунотерапије пацијент се жали на малаксалост, мишићну слабост, умерену главобољу и муку. У лабораторијским анализама је показана изотона хипонатремија са концентрацијом натријума у крви од 129 ммол/Л. Јутарњи кортизол је био смањен (110 нмол/Л, нормалне реф. вредности 131–642), уз неадекватни низак серумски адренкортикотропни хормон (АЦТХ 10 нг/Л, н.в.10–90).

После две недеље показана је транзиција тиреотоксикозе у секундарну хипотиреозу са веома смањеним ФТ4 (5,2 пмол/Л) и ФТ3(<1,0 пмол/Л), уз истовремено немерљив ТСХ. Постојао је испад секреције гонадотропина са њиховим немерљивим концентрацијама у крви. Пролактин је био лако повећан (ПРЛ 690 мИУ/Л). Тиме је потврђена дијагноза панхипопитуитаризма и започето је супституционо лечење применом хидрокортизона и левотироксина у одговарајућим дозама. Одмах је урађена и нуклеарна магнетна резонанца (НМР) са налазом волуминозније хипофизне жлезде са конвексном горњом ивицом, која је указивала на постојање хипофизитиса (Слика 1).

Поставило се питање како се односити према даљем наставку имунолошке терапије, с обзиром на то да су показана три нежељена ефекта оваквог лечења. У консултацијама са надлежним онкологом, донета је одлука да се настави са лечењем применом ипилимумаба, с обзиром на то да је постигнут изванредан ефекат лечења, у смислу потпуне регресије пакета метастатских препонских лимфних жлезда.

Инсулинско лечење и хормонска супституциона терапија због хипопитуитаризма је настављена уз редовно праћење пацијента.



Слика 1. Волуминознија, хомогена хипофизна жлезда без издвајања фокалних промена

ЗАКЉУЧАК

- Приказан је занимљив случај пацијента са бројним ендокринолошким нежељеним ефектима имунолошке терапије због малигног метастатског меланома. Ниједан од ових нежељених ефеката није директно угрожавао пацијента, те је лечење са инхибитором имуношког контролног пункта настављено, јер је антиканцерски ефекат лечења био изванредан.

- Хипофизитис је чест нежељени ефекат имунолошке антиканцерске терапије, нарочито код пацијената на терапији са анти-ЦТЛА-4 антителима као и комбинованом лечењу. Изгледа да је овај нежељени ефекат дозно зависан. Очекује се значајно повећање примене инхибитора имуних контролних пункта у терапији различитих канцера, са последичним ендокринолошким али и другим нежељеним ефектима овог лечења.

- Неопходан је клинички (ендокринолошки) и лабораторијски (хормонски) мониторинг током канцерске биолошке терапије (иму-

нотерапије), нарочито нивоа ТСХ (смањење ТСХ може да претходи настанку хипофизитиса).

- Код сумње на хипофизитис (пре свега на дефицит АЦГХ) неопходно је ургентно лечење хипокортицизма (супституција хидрокортизоном).

- Обавезан је НМР код сумње на хипофизитис, ради искључивања метастаза примарног канцера.

- Дијабетес инсипидус и дефекти видног поља су веома ретки код хипофизитиса у вези са имунотерапијом код канцера.

- Високе (стресне) дозе гликокортикоида су потребне само код велике туморске масе и компресивних сметњи.

- Не треба прекидати имунотерапију код канцера уколико је она ефикасна (евентуално се може привремено одложити терапија, а по стабилизацији стања код нежељеног ендокринолошког ефекта се може наставити лечење).

- Често долази до опоравка тиреоидне и гонадне осовине, а дефицит АЦГХ је обично трајан и захтева едукацију пацијента и онколога о хидрокортизонској супституцији.

- У сваком тиму за лечење пацијената са канцером применом имунотерапије неопходан је тимски рад ендокринолога и онколога, нарочито код постојања хипофизитиса.

ЛИТЕРАТУРА

- F. Albarel, F. Castinettis, T. Brue. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *European Journal of Endocrinology*, 181:R107-R118, 2019.
- NM. Joshi , CB Whitelaw , VP Carroll . Hypophysitis: diagnosis and treatment. *European Journal of Endocrinology*, 179:R151-163, 2018.
- S. Iwama, A. DeRemigis, MK. Callahan i sar. Pituitary expression of CTLA-4mediates hypophysitis secondary toadministration of CTLA-4 blocking antibody. *Science TranslationalMedicine*, 6:230ra45, 2014.
- AV. Boussiotis. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *New England Journal of Medicine*, 375:1767-1778, 2016.
- GE. Rodriguez, DR. Abreu. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. *The Oncologist*, 21:804-816, 2016.

Milan Petakov

CONTEMPORARY CONCEPT OF HYPOPHYSITIS

S u m m a r y

Until recently, hypophysitis was considered a rare disease, but today is much more frequent due to immunologic anti-cancer treatment in oncologic patients. This treatment is based on modulation of immune system to promote an enhanced anti-tumor response. We presented the case of a young male patient with metastatic malignant melanoma, where monoclonal antibody (ipilimumab) was introduced targeting immune checkpoint molecule. The treatment induced complete regression of melanoma metastasis, with associated various adverse immune-mediated adverse events, including hypophysitis.

Key words: hypophysitis, anti-cancer immunologic treatment, immune checkpoint inhibitor, ipilimumab