Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

NAPOTITEV K INTERNISTU ENDOKRINOLOGU

REFERRAL TO INTERNIST- ENDOCRINOLOGIST

TOMAŽ KOCJAN, MOJCA JENSTERLE SEVER

IZVLEČEK

Zdravnik družinske medicine se pogosteje sreča le z nekaterimi področji endokrinologije, kot so debelost, osteoporoza, sindrom policističnih jajčnikov in morda incidentalomi nadledvičnih žlez. Ker mora občasno prepoznati in ustrezno napotiti tudi bolnike z manj pogostimi endokrinološkimi stanji, naj prispevek služi kot praktičen pripomoček za lažje in bolj učinkovito sodelovanje s specialisti endokrinologi, ki te bolnike obravnavamo vsak dan. V prispevku na kratko opisujemo najpomembnejše endokrinološke bolezni in podajamo navodila za ustrezno napotitev v endokrinološko ambulanto.

Ključne besede: endokrinologija, indikacije, napotitve.

ABSTRACT

The family doctors are more likely to encounter only some areas of endocrinology, such as obesity, osteoporosis, polycystic ovary syndrome and possibly adrenal incidentalomas. Since they should periodically recognize and appropriately also refer patients with other, less prevalent endocrine conditions, this text should serve as a practical tool for better co-operation with endocrinologists who treat these patients daily. The most important endocrine diseases are briefly described with instructions for appropriate referral to the endocrinology clinic.

Keywords: endocrinology, indications, referrals.

UVOD

Obravnava endokrinoloških bolnikov je v Sloveniji razdeljena med različne specialiste. Bolnike s sladkorno boleznijo obravnavajo diabetologi, bolnike s sumom na bolezen ščitnice tirologi. Endokrinologija v ožjem smislu obsega številna, zelo raznolika in večinoma relativno redka bolezenska stanja vseh ostalih žlez z notranjim izločanjem ter presnovne bolezni kosti, s katerimi se v Sloveniji usmerjeno ukvarjamo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana in UKC Maribor, z nekaterimi izmed njih pa izključno v UKC Ljubljana. Izjema so pogosta stanja, npr. osteoporoza, sindrom policističnih jajčnikov, hipogonadizem pri moškem, incidentalomi nadledvičnih žlez in debelost, ki jih obravnavajo tudi družinski zdravniki, ginekologi, radiologi in urologi, predvsem pa endokrinologi v nekaterih drugih slovenskih krajih, ki se sicer pretežno posvečajo sladkorni bolezni.

V klinični praksi opisana epidemiološka situacija pomeni stalno nevarnost, da se bolniki z redkimi endokrinološkimi boleznimi, ki jih lahko ustrezno obravnavamo le pri nas, enostavno izgubijo v množici bolnikov z zelo pogostimi stanji, ki so prav tako napoteni v našo ambulanto, čeprav specialistične endokrinološke obravnave pravzaprav ne potrebujejo. Zato smo prispevek zasnovali kot praktičen pripomoček za boljše in lažje sodelovanje družinskih zdravnikov in drugih specialistov s specialisti endokrinologi. Najprej na kratko opisujemo najpomembnejše endokrinološke bolezni, ki so v domeni naše stroke, nato pa podajamo priporočila glede mesta napotitve, hitrosti obravnave in priporočenih preiskav, ki naj bi jih bolnik ob prvem pregledu prinesel s seboj (Tabela 1). Stopnje nujnosti prikazujemo tudi v zbirni tabeli (Tabela 2). Prenovljena priporočila smo sprejeli na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana dne 13. 9. 2023.

V zaključnih odstavkih navajamo nekaj praktičnih napotkov glede naročanja bolnikov in glede posvetovanja s specialistom endokrinologom.

TUMORJI HIPOFIZE

Tumorji hipofize so večinoma benigne novotvorbe, ki zrastejo v turškem sedlu ali v njegovi bližini. Najpogostejši so hipofizni adenomi, ki jih pri obdukciji najdemo pri 10–20 % umrlih, redkejši pa so kraniofaringeomi in ostali tumorji. Izbrani zdravnik na tumor hipofize posumi predvsem, če je hormonsko aktiven. Hormonsko aktivni adenomi največkrat izločajo prolaktin s posledičnimi **motnjami menstrualnega cikla** in neplodnostjo pri ženskah ter motnjami libida, potence in **ginekomastijo** pri moških. **Hiperprolaktinemija** je fiziološka posledica nosečnosti in dojenja, pojavlja pa se lahko tudi zaradi primarne hipotiroze in uporabe nekaterih zdravil (npr. nevroleptikov, antiemetikov). Ker gre za stresni hormon, ki se lahko poviša že zaradi same venepunkcije, moramo pred odvzemom krvi za določitev vrednosti prolaktina vstaviti venilo, počakati 15 minut in nato napraviti zbir (*angl.* pool) treh vrednosti v 15-minutnih presledkih. **Galaktoreja** nastopi predvsem pri ženskah s povišano vrednostjo prolaktina, redko pri moških. Vsak izcedek iz dojk ni galaktoreja. Če ima bolnica ob tem redne menstrualne krvavitve, je verjetnost, da gre za hormonski vzrok izcedka iz dojk, majhna. V teh primerih je včasih dovolj, da odsvetujemo iztiskanje in stimulacijo prsnih bradavic. **Akromegalija** nastane zaradi čezmernega izločanja rastnega hormona iz hipofiznega tumorja. Zaradi rasti distalnih delov kosti, hrustanca in mehkih tkiv ima bolnik značilen videz, povečajo in zadebelijo pa se tudi notranji organi (npr. akromegalna kardiomiopatija), kar skupaj z neugodno spremenjeno presnovo (npr. sladkorna bolezen) prispeva k večji umrljivosti in krajši življenjski dobi. Med hormonsko aktivnimi hipofiznimi tumorji moramo omeniti še ACTH adenom, ki povzroča **Cushingov sindrom**, medtem ko so ostali zelo redki.

Tumorji hipofize so pogosto klinično nemi, lahko pa zaradi rasti in širjenja povzročajo simptome in znake. Bolnik s simptomi in znaki hipopituitarizma, torej odpovedi delovanja perifernih žlez zaradi okvare hipofize (npr. **odpoved nadledvičnih žlez**, **hipogonadizem** oz. **motnje menstrualnega cikla**, diabetes insipidus s **poliurijo** in **polidipsijo**), je kandidat za pregled v endokrinološki ambulanti. Ob prisotnosti bolj nespecifičnih simptomov in znakov, kot so glavobol oziroma izpadi vidnega polja ali dvojni vid, ga zaradi izključitve bolj pogostih, neendokrinoloških vzrokov omenjenih težav najprej napotimo k nevrologu oziroma k oftalmologu. V praksi sledi magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave zaradi suma na hipofizni tumor. Vse bolnike, pri katerih smo dokončno dokazali ekspanzivno lezijo v turškem sedlu ali okolici, obvezno napotimo k endokrinologu. Pri nas opravimo hormonsko testiranje, nato pa

uvedemo zdravljenje z dopaminskimi agonisti (pri prolaktinomu) in/ali še pred morebitnim kirurškim posegom pričnemo z nadomestnim hormonskim zdravljenjem hipopituitarizma.

Motnje menstrualnega cikla

Menstrualne krvavitve se normalno pojavljajo v razmiku 21–35 dni. Amenoreja je lahko primarna (odsotnost menarhe), veliko pogosteje pa sekundarna, ko menstrualna krvavitev izostane za več kot šest mesecev. Če je razmik med menstruacijami tri leta po menarhi do perimenopavze več kot 35 dni ali ima ženska manj kot 8 ciklov na leto, govorimo o oligomenoreji. Vzroki izostanka menstruacije so motnje delovanja hipotalamusa (npr. funkcionalna amenoreja zaradi stresa, naglega hujšanja ipd.), hipofize (npr. **hiperprolaktinemija**, hipopituitarizem zaradi **tumorja hipofize**), jajčnikov (npr. prezgodnja odpoved), ostalih endokrinih žlez (ščitnica, nadledvična žleza) in rodil (npr. anatomske nepravilnosti). Najpogostejši vzrok motenj menstrualnega cikla (v 90 %) je sindrom policističnih jajčnikov (**PCOS**), ki je hkrati tudi najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodni dobi (5–10 %). Klinična slika poleg oligoamenoreje obsega še presnovne motnje (debelost, neodzivnost na inzulin, motena toleranca za glukozo ali sladkorna bolezen, dislipidemija) in **znake androgenizacije** (čezmerna telesna poraščenost ali hirsutizem, na zdravljenje neodzivne akne, moški tip plešavosti). Diferencialnodiagnostično moramo pomisliti tudi na redke virilizirajoče tumorje jajčnika ali nadledvične žleze, pri katerih se klinična slika zaradi bistveno višjih koncentracij androgenov v nekaj mesecih ali celo tednih hitro poslabša. Nasprotno se **znaki androgenizacije** pri PCOS stopnjujejo počasi, od pubertete dalje. Bolnice z motnjami menstrualnega cikla naj imajo ob pregledu pri endokrinologu s seboj izvid ginekologa z ultrazvočnim izvidom rodil.

Hipogonadizem pri moškem

Gre za sindrom, ki je posledica motenega izločanja ali delovanja moških spolnih hormonov (androgenov). Klinični simptomi in znaki hipogonadizma so skromna sekundarna poraščenost, znižana libido in potenca, neplodnost, razporeditev maščevja po ženskem tipu, osteoporoza in vročinski navali. Če pomanjkanje androgenov nastopi zgodaj, do pubertete ne pride, zato sekundarnih spolnih znakov sploh ni. V jasnih primerih je klinično diagnosticiranje klasičnega (organskega) hipogonadizma pri moškem zaradi prirojene ali pridobljene organske okvare enostavno, le pomisliti moramo nanj. Bistveno bolj pogosta in manj očitna je sicer funkcionalna in potencialno popravljiva motnja v osi hipotalamus-hipofiza-testisi, npr. zaradi debelosti ali sladkorne bolezni tipa 2, kar opredelimo kot funkcionalni hipogonadizem. Najbolj so z znižanjem vrednosti testosterona povezane motnje spolne funkcije, npr. pomanjkanje libida, erektilna disfunkcija in odsotnost jutranjih erekcij, precej manj pa depresija, slabo počutje, pomanjkanje energije, utrujenost ter motnje spanja in koncentracije. Zato vprašalnika AMS (*angl.* Aging Male Symptom), ki zajema vse naštete simptome, ne priporočamo v diagnostične namene, lahko pa ga uporabljamo za spremljanje učinkovitosti zdravljenja.

Pogost znak klasičnega hipogonadizma je tudi **ginekomastija**, benigna razrast žleznega tkiva dojke pri moškem, ki se včasih pojavi fiziološko, npr. prehodno v puberteti (pri 60–70 % dečkov) in pri starejših. Poleg pomanjkanja androgenov jo povzroča presežek estrogenov, prolaktina, kortizola ali ščitničnih hormonov. Pogosto je neželeni učinek zdravil (npr. spironolaktona, zaviralcev 5α-reduktaze, kalcijevih antagonistov, zaviralcev ACE, zaviralcev beta, amiodarona itd.). Najpomembnejše je razlikovanje med enostransko ginekomastijo in karcinomom dojke, ki je bistveno manj pogost, navadno trše konsistence in leži asimetrično glede na pogosto spremenjeno prsno bradavico. Povečane so lahko tudi področne bezgavke.

ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Addisonska kriza ali akutna odpoved skorje nadledvičnih žlez je sorazmerno redko nujno stanje, ki je skoraj brez izjeme smrtno, če ga ne prepoznamo in ne zdravimo ustrezno. Navadno se razvije pri bolnikih s kronično, do tedaj nezdravljeno primarno odpovedjo nadledvičnih žlez, ki so izpostavljeni okužbi ali drugemu stresu. Enako velja za že znane bolnike, ki so opustili nadomestno zdravljenje oziroma ga niso ustrezno prilagodili, ko je bilo potrebno. Včasih je posledica sekundarne odpovedi nadledvičnih žlez zaradi nenadne opustitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi ali bolezenskih sprememb v področju hipotalamus-hipofiza (npr. **tumorja hipofize**) in stresa. Bolniki so zelo prizadeti, hudo izsušeni, s hipotenzijo in v šoku. Navajajo tudi nespecifične simptome, kot so izguba teka, slabost in bruhanje. V trebuhu je pogosto prisotna difuzna bolečina neznanega vzroka, ki se poslabša ob globoki palpaciji in lahko posnema akutni abdomen. Včasih bolniki tožijo za dlje trajajočo šibkostjo, hujšanjem, zaprtjem in utrujenostjo. Povišana telesna temperatura je posledica okužbe ali osnovne bolezni. Pri bolniku z dolgotrajno neprepoznano primarno odpovedjo nadledvičnih žlez opazimo na tipičnih mestih (obraz, vrat, hrbtišča dlani, komolci, kolena, členki, gube na dlaneh, prsne bradavice, perinej, popek, notranja stran ustnic in bukalna sluznica) značilne rjavkaste hiperpigmentacije, ki so posledica odlaganja melanina zaradi kronično povišane vrednosti adrenokortikotropnega hormona (*angl.* adrenocorticotropic hormone, ACTH). Ob akutno nastali primarni odpovedi (npr. obojestranska nekroza nadledvičnih žlez) in vseh oblikah sekundarne odpovedi do razvoja hiperpigmentacij seveda ne pride. Med biokemijskimi preiskavami je pri primarni motnji zelo povedna kombinacija **hiponatremije** in **hiperkalemije**. Navadno so povišane vrednosti dušičnih retentov v smislu prerenalne ledvične insuficience. Pogosto najdemo **hiperkalcemijo** in blago presnovno acidozo, redkeje hipoglikemijo. **Hipoglikemija** je pogostejša pri sekundarni odpovedi, za katero je prav tako značilna **hiponatremija**, medtem ko je koncentracija kalija normalna.

Ključno zdravilo pri akutni odpovedi nadledvičnih žlez je hidrokortizon, ki ga damo čim prej, in sicer najprej 100 mg intravensko ali intramuskularno v bolusu, zaradi kratke razpolovne dobe pa v prvih 24 urah še v odmerku 300 mg v kontinuirani infuziji. Hipotenzijo popravimo z agresivnim nadomeščanjem tekočine v obliki 5-odstotne glukoze v fiziološki raztopini. Vse bolnike z **odpovedjo nadledvičnih žlez** opremimo z glukokortikoidno kartico Evropskega endokrinološkega združenja, ki opozarja na pravilno ukrepanje v stresnih situacijah.

ENDOKRINI VZROKI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Med sekundarne vzroke arterijske hipertenzije uvrščamo tudi endokrine bolezni, predvsem nekatere bolezni nadledvičnih žlez. Če jih uspešno pozdravimo, lahko normaliziramo tudi vrednosti krvnega tlaka. Najpogostejši je **primarni aldosteronizem**, ki je posledica avtonomnega izločanja aldosterona iz skorje nadledvične žleze, in ga ima 5–10 % vseh bolnikov s povišanim krvnim tlakom. Iskali naj bi ga pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom s spontano **hipokalemijo** in izrazito **hipokalemijo** po zdravljenju z diuretiki, pri mlajših bolnikih s povišanim krvnim tlakom, pri bolnikih z odporno hipertenzijo (neurejen krvni tlak kljub rednemu jemanju kombinacije treh antihipertenzivnih zdravil, ki vključuje diuretik), pri bolnikih s hipertenzijo in obstruktivno apnejo med spanjem, pri bolnikih s hipertenzijo in atrijsko fibrilacijo, pri hipertenzivnih bolnikih z ugotovljenim **incidentalomom nadledvične žleze**, pri bolnikih s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti in pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom s sorodniki v prvem kolenu s primarnim aldosteronizmom.

Bistveno manj pogost (pri 0,1 % bolnikov s povišanim krvnim tlakom), a vseeno zelo pomemben, je **feokromocitom**, tumor sredice nadledvične žleze, ki nenadzorovano izloča kateholamine, kar lahko pripelje do smrtno nevarnih povišanj krvnega tlaka ali hipertenzivnih kriz, ki se pojavljajo pri dobri polovici bolnikov. Klasično sliko napada si lahko zapomnimo po pravilu 5 P: pritisk (*angl.* pressure), glavobol (*angl.* pain), palpitacije (*angl.* palpitations), znojenje (*angl.* perspiration) in bledica (*angl.* pallor). Pri ostalih bolnikih je krvni tlak stalno povišan in težko obvladljiv. Značilni simptomi in znaki so še ortostatska hipotenzija (tj. izrazito znižanje krvnega tlaka stoje), tresenje, povišana telesna temperatura, hujšanje, sladkorna bolezen in zaprtje. Večina bolnikov s sumom na feokromocitom tumorja v resnici nima. Na feokromocitom pogosto pomislimo pri bolnikih z neprepoznanimi paničnimi napadi, pri katerih so številni simptomi posledica povečane aktivnosti simpatikusa. Labilna esencialna hipertenzija za razliko od feokromocitoma kaže izrazito povezanost med višino krvnega tlaka ter stresom in razburjenjem.

Arterijska hipertenzija je tudi del klinične slike **Cushingovega sindroma**. Večina bolnikov ima povišan predvsem diastolni krvni tlak. Navadno prevladujejo drugi simptomi in znaki. Tipični bolniki imajo **debelost** s prerazporeditvijo maščevja na trupu s tankimi udi (centripetalna debelost). Imajo okrogel obraz (lat. facies lunata), bolnice pa **znake androgenizacije**. Pojavijo se mišična slabost, podplutbe na koži, zlomi vretenc in sladkorna bolezen. Značilni simptomi in znaki so tudi utrujenost, depresija, akne, teleangiektazije, rdečica na obrazu, izguba libida in potence pri moških ter **motnje menstrualnega cikla**. Pri pregledu lahko ugotovimo še nabiranje maščobe zadaj na vratu (t. i. bivolja grba) in v nadključničnih jamah, vijolične strije, slabo celjenje ran in pretibialne edeme.

INCIDENTALOMI NADLEDVIČNIH ŽLEZ

Incidentalomi so tumorji nadledvičnih žlez, ki jih odkrijemo naključno med diagnosticiranjem ali zdravljenjem kliničnih stanj, pri katerih ne sumimo na bolezen nadledvičnih žlez. Razširjenost je odvisna od starosti in je < 1 % pri mlajših od 30 let, približno 4 % pri 50-letnikih ter 10 % pri starejših od 65 let. Če bolnik nima znanega malignoma, gre pretežno za benigne, hormonsko neaktivne kortikalne adenome ali za blago avtonomno izločanje kortizola, v nasprotnem primeru lahko za zasevke.

Vedno moramo najprej izključiti malignom, kar je v domeni radiologa. Metoda izbire za prikaz nadledvičnih žlez je računalniška tomografija (CT) brez kontrasta, pri mladih in ženskah v rodni dobi lahko tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI). Pregled z ultrazvokom (UZ) je zaradi majhnosti žlez in njihove lege v maščobni kapsuli nezanesljiv, zato moramo pri ultrazvočno postavljenem sumu na **incidentalom nadledvične žleze**, a brez klinične slike endokrinološke bolezni ali znanega malignoma, opraviti CT (ali MRI) že pred napotitvijo v našo ambulanto. Videz incidentaloma na CT (ali MRI) je namreč ključen za ustrezno triažiranje in nadaljnjo obravnavo. Sprememba v nadledvični žlezi, ki je na CT brez kontrasta homogenega izgleda z gostoto 10 HE ali manj, je ne glede na velikost praviloma benigen adenom in ne potrebuje kontrolnega slikanja. Previdnost je potrebna pri mlajših (< 40 let) in pri vseh z znano maligno boleznijo, ki vedno potrebujejo endokrinološko obravnavo. Enako velja za sumljive **incidentalome nadledvičnih žlez**, ki imajo na CT brez kontrasta gostoto nad 10 HE in/ali heterogen izgled.

Če radiolog na podlagi zgornjih meril oceni, da je **incidentalom** benigen adenom, je bolnika smiselno napotiti na endokrinološko testiranje predvsem:

- ob kliničnem sumu na **Cushingov sindrom**;
- ob kliničnih znakih feminizacije (ginekomastija, erektilna disfunkcija) ali **androgenizacije**;
- ob kliničnem sumu na **primarni aldosteronizem**, če obstaja želja po kirurškem zdravljenju;
- če gre za mlajše bolnice oziroma bolnike (< 65 let), zlasti, če imajo težje vodljivo hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2 in/ali osteoporozo (zlasti z zlomi vretenc) in obstaja želja po kirurškem zdravljenju.

Pri vseh ostalih **incidentalomih nadledvične žleze**, za katere radiolog na podlagi naštetih meril meni, da gre za benigni adenom, endokrinološko testiranje obravnave večinoma ne spremeni pomembno, zato se je glede napotitve smiselno odločati individualno.

Endokrinološko testiranje polimorbidnih in/ali krhkih bolnikov z **incidentalomom nadledvične žleze**, za katerega radiolog na podlagi naštetih meril meni, da gre za benigni adenom, in so brez kliničnih znakov hormonske aktivnosti, ne bo prispevalo k izboljšanju njihovega zdravstvenega stanja.

ELEKTROLITSKE MOTNJE PRI ENDOKRINIH BOLEZNIH

Hipokalemija se kaže z značilnimi spremembami v EKG (znižana amplituda vala T, val U, podaljšanje dobe PQ in razširitev kompleksa QRS), različnimi aritmijami, zaprtjem vse do paralitičnega ileusa, zmanjšanjem mišične moči vse do tetrapareze ter s poliurijo in polidipsijo. Značilno jo povezujejo s **primarnim aldosteronizmom**, čeprav so pri večini bolnikov vrednosti kalija normalne. Pojavlja se tudi pri nekaterih bolnikih s **Cushingovim sindromom**. Pomembno je, da najprej izključimo možnost izgube kalija z bruhanjem ali drisko in neželene učinke zdravil. Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom in z »nepojasnjeno« hipokalemijo moramo predvsem ukiniti indapamid in tiazidne diuretike, tudi nizke odmerke v kombiniranih antihipertenzivih.

Hiponatremija je relativen prebitek vode glede na sol. Klinična slika je odvisna od hitrosti nastanka motnje. Če gre za akutno dogajanje, povzročajo težave že vrednosti < 125 mmol/l. Bolnik je lahko zmeden, ima glavobol, mišične krče in slabost, bruha, pojavijo se motnje zavesti, krči in končno tudi motnje dihanja. Za opredelitev je ključna odločitev o tem, kakšno je stanje volemije. Tudi tu je na mestu podatek o morebitnem bruhanju ali driski, ki vodi do hipovolemične hiponatremije. Endokrinološki bolniki imajo lahko hipovolemično hiponatremijo (primarna **odpoved nadledvičnih žlez** pri Addisonovi bolezni) ali normovolemično hiponatremijo (sekundarna **odpoved nadledvičnih žlez** zaradi okvare hipofize ali prekinitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi, SIADH[1] pri **tumorju hipofize** itd.). Sorazmerno pogost vzrok hiponatremije so tudi zdravila, predvsem tiazidni diuretiki, indapamid in nekateri novejši antidepresivi.

Hiperkalcemija, ki bolniku povzroča težave, je najpogosteje (v 90 %) posledica malignoma (zavrta oziroma nizka vrednost PTH) ali primarnega hiperparatiroidizma (visoka oziroma neustrezno normalna vrednost PTH). Navadno imajo simptome bolniki z vrednostjo kalcija v serumu > 3,5 mmol/l ali bolniki s hitrim porastom vrednosti kalcija nad 3,0 mmol/l. Takrat se pojavijo poliurija, polidipsija, izguba teka, hujšanje, slabost, bruhanje, motnje koncentracije, depresija, zaspanost, utrujenost, zaprtje, skrajšana doba QT v EKG, ledvični kamni in akutni pankreatitis ter kasneje tudi motnje zavesti do kome. Huda hiperkalcemija je nujno stanje, ki zahteva obilno hidriranje z infuzijami fiziološke raztopine, kasneje tudi intravenski bisfosfonat ali denosumab in seveda zdravljenje osnovne bolezni. Bolniki z malignomi sodijo

[1] SIADH=angl. Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone secretion.

k onkologu, bolniki s primarnim hiperparatiroidizmom in večino ostalih redkejših vzrokov hiperkalcemije pa v našo ambulanto. Primarni hiperparatiroidizem je sorazmerno pogost z razširjenostjo približno 1/500–1000. Blago, latentno obliko bolezni lahko poslabšajo tiazidni diuretiki, ki zavirajo izločanje kalcija z urinom, in aktivni pripravki vitamina D (kalcitriol, alfakalcidol).

Hipokalcemija se kaže s parestezijami in z mišičnimi krči. Značilni so karpopedalni krči, pri zelo nizkih vrednostih kalcija tudi laringospazem, bronhospazem in tetanija. Kronična hipokalcemija povzroča razdražljivost, depresijo, osebnostne motnje in kalcinacije v bazalnih ganglijih. V EKG je podaljšana doba QT, pojavijo pa se lahko tudi različne aritmije. Družinski zdravnik se najpogosteje sreča s hipokalcemijo, ki je posledica hipoparatiroidizma po kirurškem posegu na vratu (npr. tiroidektomija), in s hipokalcemijo pri kroničnih ledvičnih bolnikih s hiperfosfatemijo. Večkrat je vzrok znižanih vrednosti kalcija tudi pomanjkanje vitamina D ali izrazito pomanjkanje magnezija (npr. diuretiki, driska). Prehodno znižanje ioniziranega kalcija s parestezijami in krči zaradi presnovne alkaloze pri hiperventilacijskem sindromu seveda ni predmet endokrinološke obravnave, pač pa obravnave pri psihologu ali psihiatru.

Vse bolnike s kroničnim hipoparatiroidizmom opremimo s kartico Evropskega endokrinološkega združenja, ki opozarja na pravilno ukrepanje, če pride do hude hipokalcemije ali hiperkalcemije med nadomestnim zdravljenjem.

OSTEOPOROZA IN OSTALE SISTEMSKE BOLEZNI KOSTI

Osteoporoza je zelo pogosta bolezen, ki se kaže z zlomi. Osteoporozni zlom ni razlog za napotitev v našo ambulanto, saj bolniki s svežim osteoporoznim zlomom sodijo k travmatologu ali ortopedu. S priporočenimi laboratorijskimi preiskavami moramo čim prej izključiti sekundarne vzroke osteoporoze in ob osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka pričeti z zdravljenjem. V ostalih primerih svetujemo oceno tveganja novih zlomov z vprašalnikom FRAX in/ali merjenje mineralne kostne gostote (MKG) z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (*angl.* dual energy X-ray absorptiometry, DXA), nato pa se odločimo za morebitno zdravljenje. K endokrinologu napotimo le tiste bolnike, pri katerih je glede na izvide laboratorijskih testov vzrok osteoporoze endokrina bolezen (npr. primarni hiperparatiroidizem), in ne vseh bolnikov s sekundarno osteoporozo. Pri ledvičnem popuščanju je npr. verjetno v ozadju ledvična osteodistrofija, zato bolnik sodi k nefrologu. Ker je osteoporoza bolezen starejših, so nizka MKG ali celo osteoporozni zlomi pri premenopavznih ženskah in moških, mlajših od 50 let, neobičajni, zato moramo opraviti razširjene preiskave za izključitev sekundarnih vzrokov, kar lahko opravimo pri nas. V naši ambulanti lahko po potrebi pregledamo tudi bolnike, ki ne prenašajo več vrst zdravil za osteoporozo, imajo med zdravljenjem hude neželene učinke (osteonekroza čeljustnice, atipični zlom stegnenice) ali dotedanje zdravljenje ni bilo uspešno. Neuspešnost zdravljenja osteoporoze opredelimo z zlomom po vsaj letu dni ustreznega zdravljenja ali s pomembnim zmanjšanjem mineralne kostne gostote (za vsaj 4 % na kolku ali za 5 % na ledveni hrbtenici) v primerjavi s prejšnjo meritvijo. Pri zlomu vretenca je lahko prvo zdravilo za osteoporozo teriparatid v obliki vsakodnevnih podkožnih injekcij. Tedaj zdravstveno dokumentacijo z napotnico pošljemo po regionalnem načelu neposredno na konzilij za odobritev osteoanabolnega zdravljenja osteoporoze (KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana ali Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo, UKC Maribor).

Merjenje MKG z DXA lahko opravimo na napotnico samo pri sekundarni osteoporozi. V to skupino poleg bolnikov, ki jemljejo glukokortikoide ali imajo bolezni, ki povzročajo znižanje MKG, uvrščamo tudi vse, ki se zdravijo s starejšimi vrstami protiepileptičnih zdravil, z zaviralci aromataze zaradi raka dojke in z antiandrogeni zaradi raka prostate. Zdravljenje sekundarne osteoporoze zaradi zdravil je v domeni predpisovalcev teh zdravil.

DEBELOST

Ker debelost tudi v Sloveniji dobiva epidemične razsežnosti, je nemogoče, da bi v naši ambulanti pregledali vse bolnike ali jih celo spremljali med zmanjševanjem in nadzorovanjem telesne mase. Napotitev pride v poštev pri utemeljenem sumu na endokrini vzrok debelosti. Ker vrednost TSH navadno določi že izbrani zdravnik, v praksi največkrat izključujemo Cushingov sindrom in PCOS. Če katerega od teh sindromov potrdimo, bolnika vodimo v naši ambulanti. Endokrinologi vodimo tudi vse bolnike s hipotalamično debelostjo tumorske ali genetske/sindromske etiologije. V ambulanti pregledamo bolnike z debelostjo, ki so kandidati za kirurško zdravljenje debelosti in jih na pregled napoti abdominalni kirurg v sklopu priprav na kirurški poseg, bolnike z debelostjo 4. in 5. stopnje po Edmontonski klasifikaciji z veliko ogroženostjo zaradi spremljajočih bolezni, pri katerih pride v poštev zdravljenje debelosti z zdravili, ter mladostnike v tranziciji, ki imajo predhodno opredeljen visok poligenski indeks za razvoj debelosti 3. stopnje.

Tabela 1. Endokrinološke bolezni v ožjem smislu, mesto napotitve, hitrost obravnave (nujno – pregled še isti dan; hitro – pregled v roku meseca dni; redno – pregled v roku 6 mesecev) in priporočene preiskave, ki naj jih ima bolnik s seboj ob pregledu.

KAJ?	**KDAJ?**	**KAM?**	**KAKO, S ČIM?**
TUMORJI HIPOFIZE			
apopleksija tumorja	nujno	**nevrokirurg**	X, CT/MRI glave, vidno polje
z motnjo vida	nujno	endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
brez motnje vida	hitro	endo. amb.	X, CT/MRI glave, vidno polje
AKROMEGALIJA	hitro	endo. amb.	XX
HIPERPROLAKTINEMIJA*			ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
PRL > 100 µg/l	hitro	endo. amb.	X, PRL
PRL < 100 µg/l	redno	endo. amb.	X, PRL
GALAKTOREJA*			ukinitev zdravil, ki višajo PRL, če je možno
z oligomenorejo/amenorejo	hitro	endo. amb.	ginekološki izvid
brez oligomenoreje/amenoreje	redno	endo. amb.	
OLIGOMENOREJA, AMENOREJA*	redno	endo. amb.	ginekološki izvid, pred pregledom ne uvajamo kontraceptivov*
HIRSUTIZEM, AKNE*			
hiter nastanek (tedni/meseci)	hitro	endo. amb.	ginekološki izvid, testosteron, pred pregledom ne uvajamo kontraceptivov*
počasen nastanek	redno	endo. amb.	(ginekološki izvid)
ANDROGENETIČNA ALOPECIJA	redno	**dermatolog**	*Če brez spremljajočih simptomov in/ali znakov.*
PCOS*	redno	endo. amb.	(ginekološki izvid)
HIPOGONADIZEM PRI MOŠKEM	redno	endokrinolog/**urolog**	(testosteron)
po zdravljenju tumorja testisa	hitro	endokrinolog/**urolog**	(testosteron)
GINEKOMASTIJA			
enostranska, hitro rastoča	hitro	**center za bolezni dojk** (izključitev karcinoma), nato po potrebi endo. amb.	
dolgotrajna	redno	endo. amb.	
vztrajajoča pubertetna	endo. obravnava ni potrebna		

POLIURIJA IN POLIDIPSIJA	hitro	endo. amb.	dnevna diureza, XX
INCIDENTALOMI NADLEDVIČNIH ŽLEZ			
brez CT (MRI) meril za adenom	hitro	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
starost bolnika < 40 let	hitro	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
ostali bolniki**	redno	endo. amb.	HMG, XX, krvni tlak, CT/MRI trebuha
ODPOVED NADLEDVIČNIH ŽLEZ			
akutna (addisonska kriza)	nujno	**IPP**	HMG, CRP, X
kronična	hitro	endo. amb.	HMG, X
CUSHINGOV SINDROM			
z zapleti	nujno	endo. amb. / **IPP**	HMG, XX, lipidogram
brez zapletov	hitro	endo. amb.	HMG, XX, lipidogram
FEOKROMOCITOM			
hipertenzivna kriza	nujno	**IPP**	krvni tlak
visoko tveganje/utemeljen sum	nujno	endo. amb.	krvni tlak
labilna arterijska hipertenzija (nizko tveganje)	redno	endo. amb.	krvni tlak
PRIMARNI ALDOSTERONIZEM			
hipertenzivna kriza	nujno	**IPP**	krvni tlak
odporna arterijska hipertenzija	redno	endo. amb.	krvni tlak, X
HIPOKALEMIJA (sum na endokrini vzrok)			ukiniti zdravila, ki znižujejo kalij, če je mogoče
< 3 mmol/l	nujno	**IPP**	X
> 3 mmol/l	hitro	endo. amb.	X
HIPONATREMIJA (sum na endokrini vzrok)			ukiniti zdravila, ki znižujejo natrij, če je mogoče
< 125 mmol/l	nujno	**IPP**	X
> 125 mmol/l	hitro	endo. amb.	X
HIPERKALCEMIJA			ukiniti zdravila, ki zvišujejo kalcij, če je mogoče
> 3,5 mmol/l ali simptomi	nujno	**IPP**	XX
> 2,8 mmol/l	hitro	endo. amb.	XX
< 2,8 mmol/l	redno	endo. amb.	XX
HIPOKALCEMIJA			
< 1,8 mmol/l ali simptomi	nujno	**IPP**	XX
> 1,8 mmol/l	hitro	endo. amb.	XX
> 2,0 mmol/l	redno	endo. amb.	XX
OSTEOPOROZA			
endokrinološki sekundarni vzrok	redno	endo. amb.	DXA, LAB
premenopavzna/ pri moškem < 50 let	redno	endo. amb.	DXA, LAB
neuspeh zdravljenja	redno	endo. amb.	DXA, LAB
osteoporozni zlom vretenca – teriparatid?	redno	**konzilij** (UKC Ljubljana, UKC Maribor)	DXA, LAB, izpolnjen obrazec
DEBELOST*			
sum na endokrini vzrok (npr. Cushingov sindrom, PCOS)	glede na vzrok	endo. amb.	XX, TSH, lipidogram
kandidati za farmakološko zdravljenje**	redno	endo. amb./**diabetolog** (če sladkorna bolezen)	XX, TSH, lipidogram
pred metabolno kirurgijo	redno	endo. amb.	XX, TSH, lipidogram

Legenda: endo. amb. – endokrinološka ambulanta, HMG – hemogram, X – osnovne biokemijske preiskave (6-kanalne), XX – razširjene biokemijske preiskave z jetrnimi testi, DXA – dvoenergijska rentgenska absorpciometrija, LAB – preiskave za izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze po smernicah, PRL – prolaktin, CT – računalniška tomografija, MRI – magnetnoresonančno slikanje, THS – tiroideo stimulirajoči hormon; CRP – C-reaktivni protein, IPP – internistična prva pomoč).
Opombi: *prednostno, če v postopku reproduktivnega zdravljenja; **individualna presoja (razlaga v besedilu).

Tabela 2. Endokrinološke bolezni v ožjem smislu glede na stopnjo nujnosti. Če gre za kombinacijo (npr. primarni aldosteronizem s hipokalemijo < 3 mmol/l), velja večja hitrost obravnave.

HITROST OBRAVNAVE	DIAGNOZE
NUJNO (1)	• apopleksija tumorja hipofize • tumorji hipofize z motnjo vida • addisonska kriza (akutna odpoved nadledvičnih žlez) • Cushingov sindrom z zapleti • hipertenzivna kriza (feokromocitom, primarni aldosteronizem) • utemeljen sum na feokromocitom (visoko tveganje) • hipokalemija (sum na endokrini vzrok) < 3 mmol/l • hiponatremija (sum na endokrini vzrok) < 125 mmol/l • hiperkalcemija > 3,5 mmol/l ali simptomi • hipokalcemija < 1,8 mmol/l ali simptomi
HITRO (2)	• akromegalija • tumorji hipofize brez motenj vida • hiperprolaktinemija > 100 µg/l* • galaktoreja z oligomenorejo/amenorejo* • hirsutizem, akne – hiter nastanek v tednih ali mesecih* • hipogonadizem po zdravljenju tumorja testisa • ginekomastija – enostranska, hitro rastoča • poliurija in polidipsija • incidentalomi nadledvičnih žlez brez CT (MRI) meril za adenom • incidentalomi nadledvičnih žlez in starost < 40 let • kronična odpoved nadledvičnih žlez • Cushingov sindrom brez zapletov • hipokalemija (sum na endokrini vzrok) > 3 mmol/l • hiponatremija (sum na endokrini vzrok) > 125 mmol/l • hiperkalcemija > 2,8–3,5 mmol/l brez simptomov • hipokalcemija > 1,8 mmol/l • onkološki bolniki z endokrinološkimi stanji, ki jih moramo opredeliti pred onkološkim zdravljenjem
REDNO (3)	• hiperprolaktinemija < 100 µg/l* • galaktoreja brez oligomenoreje/amenoreje* • oligomenoreja/amenoreja* • hirsutizem, akne – počasen nastanek* • PCOS* • hipogonadizem pri moškem • ginekomastija – dolgotrajna • incidentalomi nadledvičnih žlez s CT/MRI videzom adenoma pri bolnikih > 40 let** • labilna arterijska hipertenzija – sum na feokromocitom (z nizkim tveganjem) • odporna arterijska hipertenzija – sum na primarni aldosteronizem • hiperkalcemija < 2,8 mmol/l • hipokalcemija > 2,0 mmol/l • osteoporoza • debelost

Opombe: *prednostno, če v postopku reproduktivnega zdravljenja; **individualna presoja (razlaga v besedilu).

SPORAZUMEVANJE MED ZDRAVNIKI

Triažni zdravnik lahko izbere ustrezen čakalni seznam le na osnovi jasne napotne diagnoze oziroma jasno zastavljenega kliničnega problema. V veliko pomoč je seznam predpisanih zdravil, obvezen dodatek pa dostopna zdravstvena dokumentacija, iz katere je razviden razlog napotitve v našo ambulanto, če je pregled pri endokrinologu indiciral drug zdravnik. Izpostavljeni morajo biti morebitni razlogi za prednostno obravnavo (npr. bolnica je v postopku reproduktivnega zdravljenja, endokrinološka obravnava je obvezna za nadaljevanje zdravljenja pri drugih specialistih). Z nekaterimi preprostimi laboratorijskimi preiskavami, npr. s 6-kanalnimi biokemijskimi preiskavami, lahko pri endokrinološkem bolniku zelo dobro opredelimo stopnjo nujnosti za pregled v naši ambulanti ali na Internistični prvi pomoči (IPP). Na kontrolni pregled se lahko bolniki naročijo tudi po telefonu 01/5224864 vsak delavnik med 8. in 10. uro.

Če je potrebno le presejalno izključitveno testiranje, je možna napotitev samo na endokrinološko testiranje (VZS 2267) (npr. 1 mg deksametazonski test za izključitev suma na Cushingov sindrom z nizko predtestno verjetnostjo, hitri ACTH test za izključitev odpovedi nadledvičnih žlez zaradi opustitve kroničnega zdravljenja z glukokortikoidi ali nepojasnjene utrujenosti, presejalno testiranje na primarni aldosteronizem, kontrolna določitev vrednosti prolaktina, ki je mejno zvišana po enkratnem odvzemu krvi).

LITERATURA

1. Kocjan T, Preželj J. Napotitev k internistu - endokrinologu. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Stopnje nujnosti in kaj je potrebno opraviti pred napotitvijo k specialistu internistu. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; Interna klinika, Univerzitetni klinični center; 2008. p. 39-49.
2. Kocjan T, Jensterle Sever M. Strokovna priporočila za napotitev in triažiranje v endokrinološko ambulanto. In: Fras Z, Poredoš P, eds. 60. Tavčarjevi dnevi. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2018. p. 213–22.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)

IZBRANA poglavja iz interne medicine 2023 : [univerzitetni učbenik] / urednika Zlatko Fras in Mitja Košnik. - Ljubljana : Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino : Slovensko zdravniško društvo, 2023

ISBN 978-961-267-255-3 (Medicinska fakulteta)
COBISS.SI-ID 170355459

ISBN 978-961-267-256-0
9 789612 672560