

HORMONI U EVROPSKIM ZDRAVSTVENIM POLITIKAMA: KAKO ENDOKRINOLOZI MOGU DOPRINIJETI ZDRAVIJOJ EVROPI

EVROPSKO UDRUŽENJE ENDOKRINOLOGA (ESE)

BIJELI PAPIR (WHITE PAPER)

NOVEMBAR 2020. GODINE

White paper je Udruženje endokrinologa i dijabetologa u BiH potpisalo 11. decembra 2020. godine

Dokument su sa engleskog prevele članice Udruženja endokrinologa i dijabetologa u BiH:

Dr sci dr Amina Godinjak

Mr si dr Anida Divanović

Dr Enra Đešević

Dr Dženana Halilović

Dr Anisa Šahbaz

SADRŽAJ:

UVOD.....	3
SAŽETAK.....	4
ENDOKRINOLOŠKO ZDRAVLJE I BOLESTI.....	7
KLJUČNE ENDOKRINOLOŠKE BOLESTI, NJIHOVI UZROCI I UTICAJ NA ZDRAVLJE.....	11
• PRETILOST	
• RIJETKE ENDOKRINOLOŠKE BOLESTI	
• KARCINOM I ENDOKRINOLOGIJA	
• HEMIKALIJE KOJE NARUŠAVAJU ENDOKRINU FUNKCIJU	
ZAKLJUČCI I PREPORUKE POLITIKE.....	25
PRIZNANJA.....	27
METODOLOGIJA.....	28
O ENDOKRINOLOGIJI EVROPE I EVROPSKOM UDRUŽENJU ENDOKRINOLOGA.....	28
PREPORUKE.....	29
LITERATURA.....	30

UVOD

Ovaj dokument Bijeli papir bi čitatelju trebao da predstavi važnost uticaja hormona na svakodnevni život, kao i doprinose koje stručnjaci endokrinologije mogu ponuditi glavnim zdravstvenim politikama u Evropi, koje su razvijene ili su u razvoju pod uticajem evropskih i nacionalnih institucija.

Hormoni su od vitalnog značaja za očuvanje dobrog zdravlja, jer svakodnevno utiču na naš razvoj i rast, na metabolizam konzumirane hrane, seksualne funkcije i plodnost, kao i kognitivne procese. Našu opštu dobrobit određuju ove regulatorne tvari, sve od trenutka začeća do dana kad umremo. Kada hormonalni sistemi postanu neuravnoteženi, ili u postpunosti zakažu, razvijaju se učestale nezarazne bolesti sa velikim socioekonomskim uticajem, kao što su pretilost, dijabetes, karcinomi, osteoporoza, neplodnost. Mnogi pacijenti koji boluju od ovih čestih bolesti su osjetljivi i neotporni, što jasno pokazuje trenutna COVID 19 pandemija, tako da učinkovita prevencija i liječenje ovih bolesti je najbolji način zaštite visoko rizičnih pacijenata. Mnoge rijetke bolesti se takođe mogu povezati sa poremećajima rada našeg hormonalnog sistema. Među mnogim faktorima koji mogu uzrokovati poremećaj hormonalnog sistema, vanjski uticaji se sve više prepoznaju kao ključni faktor.

Evropsko društvo endokrinologa (ESE), u ime 20.000 endokrinologa u Evropi, kao i miliona pacijenata sa endokrinološkim oboljenjima, koje predstavlja, pozdravlja dnevni red evropskih institucija za razdoblje 2020–2025.

Misija za karcinome i Plan za pobjedu nad karcinomom, Zeleni dogovor, EU4Health strategija i Program zdravog starenja; ovi planovi su vrlo važni za našu zajednicu endokrinoloških stručnjaka, za vještine koje razvijaju i pacijente koje prate. Naša endokrinološka ekspertiza vezana za pitanja hormona, pruža adekvatan uvid za izradu ciljnih akcijskih planova i podržava provođenje tih planova, sa ciljem u konačnici boljeg zdravlja građana širom EU i izvan nje.

U ovom dokumentu, zajednica evropskih stručnjaka iz endokrinologije iznosi svoje stavove o tome kako, na temelju znanosti koju razvijamo, kliničkog rada koji obavljamo i naših zdravstvenih očekivanja u budućnosti, endokrinologija kao disciplina može pridonijeti boljem zdravlju u Europi.

ESE je zahvalan svim članovima i ne-članovima, stručnjacima i drugim udruženjima, koja su zajedno sa ESE-om omogućila predstavljanje ovog dokumenta. Izjave koje se odnose na mišljenja Evropskog udruženja endokrinologa su proizašle iz velikog istraživanja, koje je završeno krajem 2018. godine, a u kom je učestvovalo više od 3000 endokrinoloških profesionalaca (ljekara, sestara, znanstvenika, pripravnika itd.).

ESE se zalaže za podršku evropskim i nacionalnim institucijama u razvoju boljih zdravstvenih politika, u korist svih evropskih građana.

Andrea Giustina

Predsjednik ESE [uključuje potpis i sliku]

SAŽETAK

Endokrinologija je područje medicine koja se bavi ljudskim hormonalnim sistemom. Endokrini sistem igra važnu ulogu u sposobnosti organizma da obavlja osnovne životne procese, uključujući regulaciju otkucaja srca, izgradnju i rast kostiju i tkiva, unos energije i potrošnju, kao i sposobnost reprodukcije i začeća djeteta. Poremećaji endokrinološkog sistema uzrokuju stanja poput dijabetesa, pretilosti, ateroskleroze, bolesti štitne žlijezde, poremećaja rasta, hipertenzije, osteoporoze, seksualne disfunkcije i mnoštva drugih endokrinoloških bolesti.¹ Novija istraživanja pokazuju da endokrinološka stanja poput pretilosti, dijabetes melitusa i hipovitaminoze D negativno utiču na ishode pacijenata sa COVID-19 infekcijom.²

Ovim Bijelim papirom, pozivamo sve evropske kreatore politika, uključujući institucije EU i nacionalne vlade širom Evrope, da **prepoznaju važnost endokrinologije** u svim evropskim i nacionalnim zdravstvenim politikama. Rješavanje ovog višestrukog i u mnogim slučajevima temeljnog elementa, je ključno ako želimo postići ciljeve utvrđene u ključnim programima, kao što su planovi za rješavanje COVID-19 i drugih pandemija, nacionalni planovi za karcinome, akcijski planovi pretilosti, mreže rijetkih bolesti, zakoni o hemikalijama i još mnogo toga.

Četiri poglavlja ovog bijelog papira postavljaju neke od ključnih prioritarnih područja povezanih sa endokrinologijom, a koja danas imaju neke od najvećih učinaka na zdravlje društva. Postoji još mnogo toga- prevencija, dijagnoza i interdisciplinarni pristup dijabetesu, prevencija osteoporoze i osiguranje opšteg zdravlja kostiju, nedostatak vitamina D i joda, kao i zdravlje štitne žlijezde, između ostalog. Iako sve endokrinološke bolesti zaslužuju posebnu pažnju, četiri područja u nastavku su među najnužnijim do sada.

Pretilost i složen hormonalni odnos

Pretilost se definiše kao nenormalno ili prekomjerno nakupljanje masti, koje predstavlja rizik za zdravlje.³ Tradicionalno masno tkivo (poznato kao adipozno tkivo) predstavlja neaktivnu rezervu za skladištenje energije - u stvari predstavlja endokrini organ, koji proizvodi preko 600 različitih hormona.⁴ Adipozno tkivo učestvuje u mehanizmima različitih bioloških procesa, uključujući energetske metabolizam, neuroendokrine funkcije i imunološke funkcije.⁵

Pretilost povećava rizik od komorbiditeta kao što su dijabetes, hipertenzija, artritis i kardiovaskularnih bolesti (poput infarkta miokarda i moždanog udara) i doprinosi nastanku niza po život opasnih i onesposobljavajućih bolesti.⁶ Pretilost je takođe riziko faktor za brojne karcinome⁷ i usko je povezana sa štetnim ishodima COVID-19 infekcije⁸.

Da bi se adekvatno pozabavili ovim društvenim izazovom, EU i nacionalne vlade širom Evrope bi trebale odmah i bez odgađanja, **prepoznati pretilost kao bolest** i prepoznati **centralnu ulogu hormona u sprječavanju, liječenju i življenju sa prekomjernom težinom i pretilošću**. Što se tiče konkretnih prilika za razvijanje politika, sada je vrijeme da se ojača ona „strana viljuške“ u „Strategiji od Farme do viljuške“⁹, te potaknu zdravije životne navike i omogućće odgovarajuća sredstva za prevenciju, liječenje i život sa pretilošću. Na strani

Strategije koja se odnosi na „farmu“ trebali bismo smanjiti izloženost mnogim sredstvima za zaštitu biljaka, koja sadrže hemikalije koje narušavaju endokrinu funkciju (EDC), a koje su jedan od faktora koji pridonose pretilosti.¹⁰ Partnerstvo sa znanstvenim udruženjima kao što su ESE i inicijative sa više sudionika, poput OPEN-EU-a¹¹, pomoglo bi u pružanju učinkovitih i sveobuhvatnih rješenja za ovo kompleksno društveno pitanje.

Rijetke endokrinološke bolesti u Evropi

Rijetke bolesti, koje se javljaju kod manje od 1 na 2000 ljudi¹², manje su poznate i istražene, ali pokrivaju širok raspon stanja. Bez obzira na njihovo rijetko javljanje, ove bolesti kolektivno pogađaju oko 30 miliona ljudi širom Evrope¹³ i dolaze sa posebnim izazovima, koje se odnose na vrijeme potrebno za uspostavljanje dijagnoze, inovativne mogućnosti liječenja i ulaganje u istraživanje.

Evropske referentne mreže (ERN), su bile od velike važnosti u stvaranju jasno definisanih struktura za razmjenu znanja i koordinacije njege za specifične rijetke bolesti širom EU. Te mreže zasnovane na znanju, bile su ključne u oblikovanju prostora politike vezanih za rijetke bolesti, međutim, potrebna je veća podrška EU kako bi se poboljšala njihova funkcionalnost i poboljšali zdravstveni ishodi u populaciji bolesnika sa rijetkim bolestima.

Kako bi iskoristili prednosti ERN-a i dodatno poboljšali rezultate za one koji boluju od rijetkih endokrinoloških bolesti, EU i države članice trebale bi nastaviti **razvijati i proširiti finansiranje ERN-a**, kao na primjer kroz „Horizon Evropu“, tako da mogu proširiti svoje aktivnosti i stvoriti pan-EU strategiju prikupljanja podataka, za poboljšanje postojećih registara rijetkih bolesti u zajedničkom i jedinstvenom prostoru podataka, bolju koordinaciju projekata i njihove infrastrukture, kao i obezbjeđenje nadoknade pacijentima i medicinskim/akademske zajednicama za izdvajanje svog dragocjenog vremena za proučavanje ovih bolesti.

Nacionalne vlade bi trebale povećati **finansiranje tzv. „Orphan medicinskih produkata“**, kako bi omogućile bolju inicijativu za razvoj lijekova za pacijente sa rijetkim (endokrinološkim) bolestima i reformirale strukture cijena, kako bi pružile inicijativu za ulaganje u upotrebu „starih“ lijekova u nove svrhe.

Na nivou EU hitno je potrebno napredovati u zakonodavstvu Evropske procjene zdravstvene tehnologije (HTA)¹⁴ i kombinovanoj nabavci, kako bi lijekovi za rijetke bolesti bili dostupni i pristupačni u svim zemljama EU.

Karcinom i endokrini sistem

Karcinom je drugi vodeći uzrok smrti i morbiditeta u Evropi, sa više od 3,7 miliona novih slučajeva i 1,9 miliona smrtnih slučajeva svake godine.¹⁵ Interakcija između endokrinologije i karcinoma je složena, a nova su istraživanja istaknula zamršenu prirodu ove interakcije u smislu prevencije, liječenja i njege nakon liječenja. To se manifestuje kroz endokrinološke karcinome, kao i kroz osjetljivost pacijenata na agresivne tretmane protiv karcinoma, što rezultira endokrinološkim komorbiditetima kod preživjelih od karcinoma. Ova interakcija se takođe odnosi na faktore rizika za karcinom, kao što su pretilost i izloženost EDC-ima.

Da se pozabavimo ovim izazovom, EU i države članice trebale bi **uključiti endokrinološku perspektivu u Plan za borbu protiv karcinoma**¹⁶ i u ostale politike povezane sa karcinomima, uključujući **preventivne mjere** kao fokusno područje, **osiguravanje da ERN ima ključnu ulogu** u poboljšanju ranog otkrivanja, dijagnoze i liječenja, poticanje nacionalnih akcijskih planova za rješavanje komorbiditeta kod preživjelih od karcinoma, kao i stvaranje pan-evropskih baza podataka za glavne i rijetke endokrinološke karcinome.

U pogledu finansiranja, na primjer, putem Odbora za karcinom Misije Horizon Evrope¹⁷, EU i nacionalne vlade bi trebale usmjeriti buduća sredstva namjenjena za pitanja karcinoma prema akademskim konzorcijumima, kako bi proučavali buduće epidemiološke trendove (endokrinoloških) karcinoma i poboljšali trenutne dijagnostičke procedure (na primjer poboljšanje trenutne kasne dijagnoze neuroendokrinih tumora).

Hemikalije koje narušavaju endokrinu funkciju (EDC): izloženost i zdravstveni rizici

EDC su supstance koje oponašaju, blokiraju ili ometaju hormone endokrinološkog sistema. EDC se nalaze u svakodnevnim potrošačkim proizvodima, uključujući deterdžente, sredstva za usporavanje gorenja, aditive u hrani, dječije igračke, kreme za sunčanje, tekstil, antibakterijske sapune, kozmetiku, plastične boce, konzerve za hranu i pesticide.¹⁸ Nedavna istraživanja procjenjuju da EDC značajno doprinose bolesti i invalidnosti tokom života osobe, a koštaju stotine milijardi Eura godišnje.¹⁹

Da bi se zaštitilo zdravlje ljudi i okoliša, Evropska komisija i Evropska agencija za hemikalije (ECHA) trebaju strogo **primijeniti načelo predostrožnosti**, kako bi se izbjegla daljnja proizvodnja, distribucija i izloženost pesticidima, biocidima ili upotreba potrošačkih proizvoda koji sadrže sumnjive EDC. Evropska komisija je poduzela velike korake prema postupnom ukidanju EDC-a sa nedavno objavljenom Strategijom hemikalija za održivost²⁰.

Evropske institucije bi bez odlaganja trebale provesti mnoge djelotvorne prijedloge u Strategiji hemikalija održivosti, uključujući uspostavu **pravno obavezujuće identifikacije opasnosti od EDC-a, poboljšavajući postojeće kriterije** za zaštitu bilja i biocida kako bi se smanjio teret dokazivanja i omogućilo ograničavanje više štetnih tvari, ubrzati **finansiranje alternativa**, i stvoriti građanski portal za **podizanje svijesti** o prevalenci i štetnim učincima EDC-a. Ostali koraci koji su dobrodošli uključuju prijedloge za razvoj **generalnog pristupa za procjenu hemikalija, registraciju štetnih polimera**, uvođenje faktora procjene rizika za smjese, u skladu sa REACH-om, kao i procjena kombinovanih učinaka kroz druga zakonodavstva.

ENDOKRINO ZDRAVLJE I BOLESTI

Uvod

Endokrinologija je grana medicine koja se odnosi na ljudski endokrini sistem, mrežu ćelija, tkiva i organa koji proizvode i oslobađaju hormone u krvotok, regulišući bitne funkcije organizma.

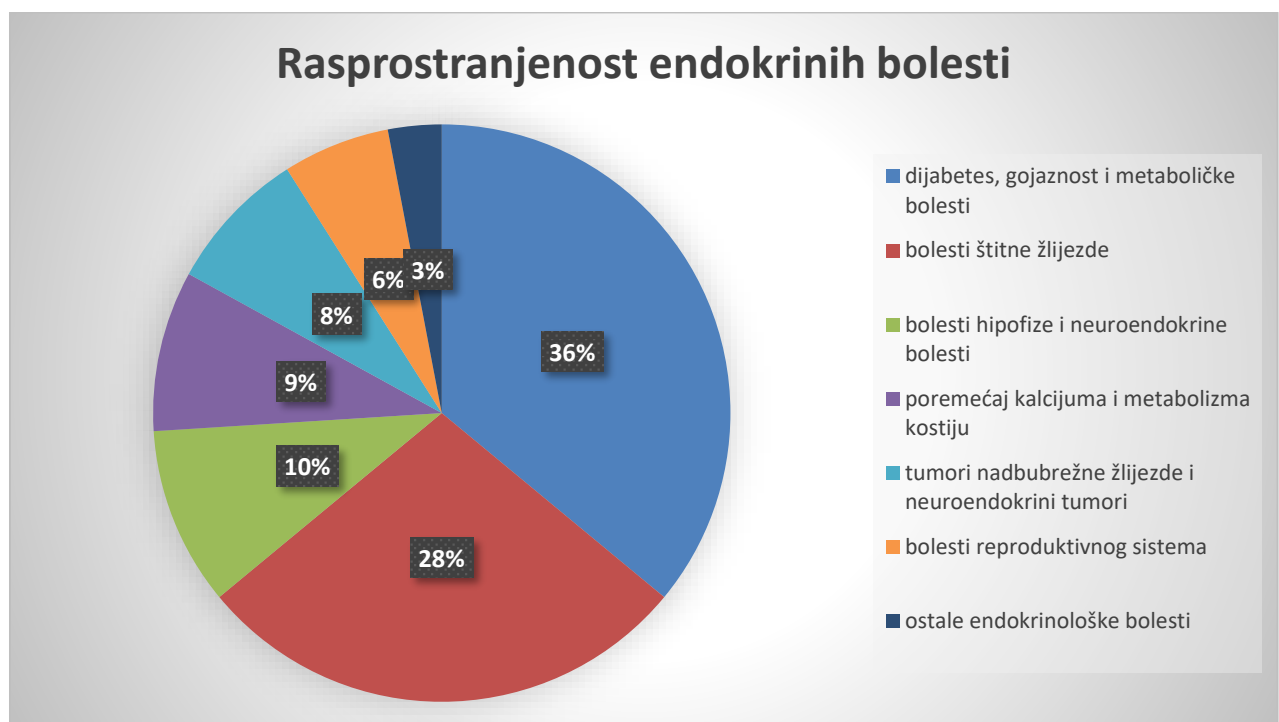
Endokrini sistem igra bitnu ulogu u mogućnosti tijela da održi osnovne funkcije za život uključujući regulacije otkucaja srca, kosti i tkivinih struktura i rasta, unos i utrošak energije, kao i mogućnost reprodukcije i začeća bebe. Poznatije žlijezde koje produciraju hormone u ljudskom tijelu uključuju hipotalamus, epifizu, hipofizu, mozak, štitnu žlijezdu, nadbubrežnu žlijezdu, pankres, jajnike i testise ²¹. Međutim, hormoni se luče i iz skoro svih drugih tkiva u organizmu kao što su masne ćelije, crijeva, srce, bubrezi, pluća, mišići, koža i kosti – i svi oni pružaju važnu ulogu u regulaciji i funkciji ljudskog tijela. ^{5,22,23,24}

Endokrine bolesti su među vodećim bolestima koje utiču na društvo

Oboljenja endokrinog sistema uzrokuju stanja kao što su dijabetes, gojaznost, oboljenja štitne žlijezde, poremećaj rasta, hipertenzija, osteoporoza, seksualne disfunkcije, i mnoštvo drugih endokrinih bolesti. ²⁷

(istaknuti citat) „Više od tri četvrtine svjetske populacije u nekom periodu života će trebati endokrinologa“, Uberto Pagotto, Direktor škole za specijalizaciju iz Endokrinologije i dijabetologije, Univerzitet u Bolonji.

Mapiranje 3111 endokrinologa iz 2018. pokazalo je sljedeću raspodjelu radnog opterećenja i područja bolesti



Danas, i razvijene zemlje kao i zemlje u razviju suočavaju se sa izazovima u zdravstvu uzrokovanim najčešćim endokrinološkim oboljenjima. Dijabetes, gojaznost i bolesti štitne žlijezde su najčešće i najpoznati bolesti, ali druga endokrinološka oboljenja koja su rijetka i nepoznata, kao što su rijetka oboljenja nadbubrežne žlijezde, seksualna diferencijacija, ili bolesti povezane sa metabolizmom kosti i kalcijuma, poremećaj lipida, kao i rijetki urođeni poremećaji metabolizma, zajedno čine veliki dio endokrinih pacijenata.

Osim direktnog djelovanja na regulaciju organizma, oboljenja endokrinih sistema mogu voditi do pojave kancera kao i poremećaja mentalnog zdravlja. Hormoni takođe moduliraju druge organske sisteme kao što je imuni sistem. Senzitivnost i kompleksnost organskog sistema znači da je veoma podložan lijekovima, a takođe i hemikalijama koje remete endokrini sistem a nalaze se u našoj okolini, što zauzvrat može uticati na ljudski razvoj, kao i na pojavu gojaznosti i kancera.²⁸

Povezanost COVID-19 i endokrinih oboljenja

Novo istraživanje pokazuje da stanja povezana sa endokrini poremećaji imaju uticaja na ishod pacijenta sa COVID-19.²

Nova naučni dokazi pokazuju da ljudi koji pate od endokrinih oboljenja, kao što su dijabetes i gojaznost, suočavaju se sa većim rizikom od infekcije, i imaju ozbiljnije simptome i ishode uključujući i smrt.^{29,30}

Kompleksni socioekonomski faktori takođe imaju ulogu u povećanju rizika od dijabetesa, takođe i epidemijom gojaznosti, koegzistiraju sa pandemijom COVID-19. Dalja istraživanja su neophodna da objasne složene interakcija spola, etničke pripadnosti i ekonomskog statusa na povećanju osjetljivosti ljudi koji žive sa endokrinim stanjima i drugim težim bolestima.

Multidisciplinarna priroda prevencije, upravljanja i tretiranja endokrinih oboljenja

Grana endokrinologije je dobila revolucionarne promjene napretkom molekularne biologije, kliničke hemije, radiologije, informacione tehnologije i terapije, i znatno je napredovala u modernom konceptu nauke i biomedicine. Bliska veza između istraživanja i kliničkog ishoda dovela je do razvoja ove medicinske grane. Stoga, nije strano da uticaj endokrinologije na medicinu je prepoznato od nekoliko Nobelovih nagrada koje su dodjeljenje naučnicima koji su se bavili istraživanjima vezanim za hormone. Iz klinike u laboratoriju, pa nazad na kliniku, nauka se pojavljuje sa pacijentima i aplicira na pacijente sa vidljivim efektima. Na primer, regulacijom unosa hrane i energetske potrošnjom, hormoni i njihovi analozi predstavljaju temelj farmakoterapije gojaznosti. Ovaj proces je potpomognut endokrinolozima koju su na tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti, i angažirani multidisciplinarno, multi-lokalno, i pan Evropskim istraživačkim projektima kao što su ERCUSYN31, ENS@T32 i ENETS33. To rezultira prilagođenim terapijama koje se bave endokrinim potrebama i održavanjem individualne kvalitete života.

Povećani nivo finansiranja osnovnih, ali i kliničkih istraživanja u polju endokrinologije presudan je za buduće ciljeve prevencije niza endokrinih hroničnih, nezaraznih bolesti, na primjer, dijabetesa tipa 1 i gojaznosti, i poboljšanja liječenja i vođenja slučajeva koje ne

uspjevamo spriječiti. Endokrinologija igra važnu ulogu u multidisciplinarnom pristupu u razvoju boljih alata za identifikaciju hemikalija koje remete endokrini sistem bitnim za djelovanje na smanjenje i sprečavanje daljnje proizvodnje, distribucije i izloženosti ljudi glavnim hemikalijama koji remete endokrini sistem; time sprečavajući njihove potencijalne štetne efekte na razvoj mozga, oslabljenu plodnost i glavne bolesti poput gojaznosti i raka. Na primjer, saradnja između endokrinologije i toksikologije važna je za poboljšanje metoda za identifikaciju hemikalija kao što su hemikalije koje remete endokrini sistem. Štaviše, potrebne su i druge discipline poput razvojnih lijekova, biologije ili epidemiologije čovjeka kako bi se identificirale veze, udruživanja i izloženost hemikalijama.

Važno je napomenuti da napredak u polju endokrinologije nije važan samo za prevenciju, liječenje i upravljanje endokrinim bolestima. Endokrinologija često igra temeljnu ulogu u dijagnozi i praćenju prevladavajućih ne-endokrinih bolesti u kojima se hormoni koriste kao biomarkeri bolesti (npr. Nt-proBNP kod zatajenja srca) i liječenju endokrinih bolesti (npr. Eritropoetin za bubrežne i druge uzroke anemije). Poboľjšani ishodi liječenja karcinoma mogu se postići dugotrajnim praćenjem posljedicama bolesti i njenim liječenjem od strane endokrinologa.³⁷

Novo imunoterapije protiv mnogih različitih karcinoma često pokazuju ozbiljne nuspojave povezane s endokrinim organima kao što su trajna disfunkcija hipofize i štitnjače te fulminantni dijabetes (podtip dijabetesa tipa 1), koji bez jakog multidisciplinarnog pristupa može dovesti do prekida lijeka protiv raka.

Složenost endokrinog sistema znači da postoji potreba za multidisciplinarnom integracijom endokrinologije u kliničku praksu. Endokrinolozi kombiniraju svoju praksu s akutnom internom medicinom i tako često zbrinjavaju najteže pacijente. Primjer konkretnog slučaja: Pandemija COVID-19 vidjela je endokrinologe na prvoj crti liječenja pacijenata s najkritičnijim simptomima, ali također otkrivajući kliničku važnost novih endokrinih karakteristika COVID-19 kao što su kalcij, vitamin D i prijelomi. Na primjer, poboljšani tretman hiperglikemije pokazao je da pacijenti pod dobrom glikemijskom kontrolom imaju značajan pad smrtnosti. Štaviše, upravljanje nutritivnom podrškom presudno je za prevenciju pothranjenosti i sarkopenije kod ovih pacijenata.

Kako endokrinolozi vide budućnost

Skorija anketa endokrinologa³⁵, sprovedena od strane Evropskog Udruženja Endokrinologa, pokazala je da:

- oko 80% ispitanika očekuje da će broj pacijenata rasti, i da će njihovi problemi biti kompleksniji;
- dijabetes, gojaznost i poremećaj funkcije štitne žlijezde stvaraju najveće opterećenje za kliniku;
- kod rijetkih endokrinih bolesti neophodan je naglasak na poboljšanje dijagnostike, razvijanje vodiča, i jednak pristup njezi.

Endokrinolozi koji su učestvovali u studiji naglasili su neke od najvažnijih prioriteta kao što su: očuvanje i dalje razvijanje endokrinologije kao atraktivne discipline koja će moći da pokrije sve veću potražnju za endokrinom ekspertizom; pružiti kvalitetno obrazovanje u institucijama i osigurati evropske standarde akreditacije; osiguravanje jednake skrbi; podrška jednakom pristupu dijagnozi i medicinskoj njezi; i osiguravanje da budžeti za finansiranje istraživanja budu u dovoljnoj mjeri dodijeljeni disciplinama kojima su najpotrebnije.

KLJUČNI ENDOKRINI POREMEĆAJI, NJIHOVI UZROCI I UTICAJI NA ZDRAVLJE

Poremećaji normalnog funkcionisanja endokrinog sistema mogu biti uzrokovani nasljednim genetskim stanjima, ali i direktnim utjecajem na vanjske faktore kao što su životni stil, agresivni oblici liječenja i okoliš u kojem živimo. Sljedeća poglavlja izlažu ključna prioritetna područja povezana s endokrinologijom koja danas imaju neke od najvećih učinaka na zdravlje društva.

GOJAZNOST

Gojaznost i kompleksna hormonalna veza

Gojaznost se karakteriše kao pretjerano nakupljanje masnog tkiva koji predstavlja rizik za zdravlje.³ Tradicionalni pogled na masno tkivo predstavlja neaktivnu rezervu za čuvanje energije - a zapravo je endokrini organ koji proizvodi preko 600 različitih hormona.⁴ Masno tkivo je integralno uključeno u koordinaciju različitih bioloških procesa, uključujući energetske metabolizam, neuroendokrinu funkciju i imunološku funkciju.⁵

Gojaznost, stanje koje karakterizira poremećaj u normalnoj metaboličkoj homeostazi, trebalo bi stoga definisati kao endokrino stanje i direktna je posljedica hronične neravnoteže između unosa energije i potrošnje energije s viškom energije uskladištene u masnom tkivu.³⁶ Gojazni se suočavaju sa velikim diskriminacijskim stavovima u odnosu na zapošljavanje, obrazovanje i zdravstvenu zaštitu, kao i psihijatrijske popratne bolesti.³⁷

Dvosmjerni odnos između gojaznosti i hormona je složen. Endokrinološko stanje može biti osnovni faktor rizika za gojaznost, a povećana tjelesna masnoća može dovesti do brojnih hormonalnih promjena, kao što su rezistencija na inzulin³⁸, nedostatak vitamina D i rezistencija i osteoporoza s povećanim rizikom od prijeloma. Zapravo, nekoliko drugih endokrinih poremećaja, uključujući insulinom (tumor gušterače), Cushingov sindrom, hipotireoza, sindrom policističnih jajnika i nedostatak hormona rasta povezani su s pretilošću.³⁹

Jedan od više od 600 hormona koje stvara masno tkivo je hormon leptin. Kada djeluje kako je predviđeno, suzbija apetit. Međutim, ljudi koji žive s pretilošću često razvijaju višak leptina, što dovodi do rezistencije na leptin u tijelu - leptin jednostavno više ne djeluje kako bi trebao. Štaviše, nekoliko masnih kiselina koje remete lipofilne kiseline akumuliraju se u masnom tkivu. Dakle, masno tkivo služi kao rezervoar hemikalijama koji remete endokrini sistem i koje se mogu osloboditi u sistem kao odgovor na hormonalnu stimulaciju. Gojaznost može nastati i zbog nedostatka leptina ili nedostatka funkcije receptora za leptin, naglašavajući da ovo nije jednostavno pitanje već složen endokrini problem koji zahtijeva endokrini rješenje.⁴⁰

Gojaznost se dijagnosticira izračunavanjem Body Mass Indexa (BMI), jednostavan indeks koji se izračunava kada se kod osobe podijeli tjelesna težina sa tjelesnom visinom (kg/m^2). Za odrasle osobe Svjetska Zdravstvena Organizacija (SZO), definisala je gojaznost kao BMI veću ili jednaku od 30, i generalno govoreći što je veći BMI veći je i procenat masti.⁴¹

Iako BMI daje korisne podatke u populaciji, faktori koji još utiču na gojaznost moraju biti uzeti u obzir, a to su: genetska predispozicija, način života (stres i manjak sna), lijekovi, kao i hemikalije koje remete endokrini sistem.⁴¹

Globalna epidemija sa pridruženim komorbiditetima

Gojaznost polako postaje najčešći globalni problem, sa pretpostavkom da više od pola odraslih Evropljana ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je gojazno.⁴² Pretpostavlja se da je globalna prevalenca gojaznosti porasla čak tri puta od 1975 godine, a da je 650 miliona ljudi dijagnostifikovano sa gojaznošću u 2016 godini.⁴³

Gojaznost povećava rizik od komorbiditeta, i zaslužna je za 80% slučajeva dijabetesa tipa 2, 35% ishemijske bolesti srca, i 55% hipertenzivne bolesti kod odraslih ljudi u Evropi.⁶ Gojaznost je takođe riziko faktor za neke kancere, gdje je oko 40% ljudi sa kancerom gojazno.⁷

Ekonomski i psihosocijalni efekti gojaznosti su upečatljivi. Zajedno sa ekonomskim troškovima povezanim sa popratnim bolestima, uticaj zdravstvenih sistema i radne snage u zemljama je ogroman. U 2014. godini troškovi pomoćne službe u Evropi povezani sa prekomjernom težinom i gojaznošću procjenjuju se na 120,6 milijardi eura, a predviđa se da će oni porasti za 63% na 197 milijardi eura do 2025. godine.⁴⁴

Gojaznost kod djece

Razine dječje gojaznosti takođe rastu u cijeloj Evropi i uprkos naporima politike usmjerenim na prevenciju gojaznosti, mnoge zemlje u europskoj regiji koje je odredio SZO i dalje se bore sa sve većim stopama dječje gojaznosti.⁴⁵ Procjenjuje se da ozbiljna gojaznost pogađa oko 400000 od oko 1,3 miliona djece starosti između šest i devet godina u 21 evropskoj zemlji.⁴⁶

Čak i u djetinjstvu, gojaznost je povezana sa socijalno-ekonomskim troškovima i povećanjem troškova zdravstvene zaštite. Djeca koja su gojazna vjerovatnije će to ostati i u odrasloj dobi, a gojaznost je povezana s prevalencijom adolescentnog karcinoma, što utiče na zdravstveni sistem i troškove tokom njihovog života.⁴²

Heterogena priroda gojaznosti zahtjeva znanje specijaliste endokrinologa, koji radi u multidisciplinarnom timu, kako bi utvrdio uzrok i preporučio tretman. Povećanje razine gojaznosti kod djece privuklo je mnogo pažnje zadnjih godina, ali bit će važno ne zanemariti politike potrebne za rješavanje pretilosti i odraslih, kao što je naknada za način života i mogućnosti liječenja, te uključiti i prevenciju i liječenje tokom čitavog životnog ciklusa.

Gojaznost i COVID-19

Sve je više dokaza da su osobe koje boluju od neke endokrine bolesti poput dijabetesa, pretilosti, nadbubrežne insuficijencije i Cushingovog sindroma suočene s povećanim rizikom od ozbiljne infekcije COVID-19. Studije pokazuju da je 26% bolesnika sa simptomatskom COVID-19 infekcijom bilo pretilo, 15% ih je imalo dijabetes i više od 30% je imalo prijelom

kostiju, a ove su osobe imale i teže ishodi i lošije preživljenje u usporedbi s nepretilim, nedijabetičarima i osobama bez prethodnih prijeloma.^{8,47,48,49}

Trenutni vladini naponi u vezi s COVID-19 usmjereni su na upravljanje krizom, istraživanje i razvoj vakcina i potencijalnog tretmana. Međutim, u ovim trenucima, jako je važno ne zanemariti faktore rizika i bolesti koje populaciju čine vulnerabilnijom i pogoršavaju ishode COVID-19 infekcije.

Prevenција i istraživanje povezanosti COVID-19 infekcije sa već postojećim hroničnim bolestima kao što je gojaznost presudni su za povećanje otpornosti i izbjegavanje preopterećenja sistema zdravstvene zaštite.

Stručnjaci upozoravaju na mogućnost da vakcine neće djelovati tako učinkovito kod ljudi koji su pretili i savjetuju da što veći dio ove populacije bude uključen u ispitivanja vakcina protiv COVID-19. Naime, poznata je činjenica da već postojeće vakcine za druge bolesti su manje učinkovite kod gojaznih osoba. Iako definitivan uzrok tome nije poznat, razlozi bi mogli biti sljedeći: inflamacija uzrokovana pretilošću koja mijenja odgovor ćelija na infekciju, masno tkivo koje otežava dolazak igle vakcine do mišića ili veća tjelesna masa koja zahtijava i veću dozu vakcine.⁵⁰

„Masno tkivo nije samo pasivno tkivo za pohranu i izolaciju. To je aktivni organ koji luči više od 600 hormona i drugih aktivnih tvari. Neke od njih imaju imunološke funkcije djelujući proupalno ili protuupalno, druge utječu na apetit i metabolizam, a treće na osjetljivost tijela na inzulin. Kada količina masnog tkiva postane prevelika dolazi do hormonalne neravnoteže koja pridonosi stanju hronične upale koja u konačnici dovodi do nastanka kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, neplodnosti, nekih oblika malignih bolesti, depresije i oslabljene imunološke funkcije. Oslabljena imunološka funkcija čini se važnim faktorom u trenutnoj COVID-19 pandemiji u kojoj je gojaznost jasan faktor rizika za ozbiljniji tok bolesti. Istovremeno, hormoni koji obuzdavaju apetit i povećavaju metabolizam postaju poremećeni. Stoga je proučavanje hormona koje luči masno tkivo ključno u razumjevanju pandemije gojaznosti.“ Liesbeth van Rossum, šef Centra za gojaznost kod odraslih, Erasums MC Rotterdam, Nizozemska

Gojaznost se mora hitno prepoznati i liječiti kao hronična i iscrpljujuća endokrina bolest

Prepoznajući sve veći broj ljudi koji pate od gojaznosti u Evropi, Evropska unija je stvorila razne inicijative i kampanje u toku posljednjih godina za pomoć u borbi protiv bolesti. Prevenција i regulacija pretilosti kao bolesti razlikuje se po zemljama Evropske unije.

Uprkos činjenici da je gojaznost prepoznata kao ozbiljan zdravstveni problem, Evropska komisija još uvijek nije poduzela konkretne mjere da se gojaznost u Evropi jednoobrazno prepozna kao hronični endokrini poremećaj, kako to preporučuju mnogi članovi medicinske zajednice⁵¹, Evropski parlament 2016. godine⁵², te Evropski parlament za okoliš, javno zdravlje i sigurnost hrane (ENVI) kao dopunu prijedloga EU4Health u 2020. godini.⁵³ Gojaznost je trenutno kao bolest klasificirana samo u tri evropske zemlje – Italija⁵⁴,

Nizozemska⁵⁵ i Portugal⁵⁶. S obzirom na naučne dokaze da je riječ o endokrinoj bolesti koja zahtijeva endokrina rješenja, ESE vjeruje da sve evropske zemlje trebaju hitno i bez odgađanja gojaznost klasificirati kao bolest. Kao produžetak ovoga, EU i vlade diljem Evrope trebale bi prepoznati središnju ulogu hormona u prevenciji, liječenju i životu s prekomjernom tjelesnom težinom i gojaznošću.

Evropska komisija izradila je nekoliko inicijativa i smjernica za potporu državama članicama EU, vođena Strategijom o prehrani, prekomjernoj težini i gojaznosti i zdravstvenim pitanjima od 2007. godine.⁵⁷

Strategija se fokusira na mjere koje se mogu poduzeti na lokalnoj, regionalnoj, nacionalnoj i evropskoj razini kako bi se smanjili rizici povezani s lošom prehranom i ograničenom tjelesnom aktivnošću, dok se rješava problem nejednakosti među državama članicama. Međutim, nauka se naglo razvijala u proteklih 13 godina i stoga je krajnje vrijeme za ažuriranje ove strategije.

Relevantni propisi postoje i u drugim međusobno povezanim područjima u kojima EU ima zakonodavne ovlasti, kao što je Uredba o označavanju hrane⁵⁸ zbog koje je obvezno davanje prehrambenih podataka.

Strategija „Od farme do viljuške“, ključni element Evropskog zelenog plana za razdoblje 2019-2024., obećava poduzimanje daljih koraka, usredotočujući se na osiguravanje prehrambene sigurnosti, zdravije prehrane i javnog zdravlja. U stvari, jedan od ciljeva Strategije je smanjenje gojaznosti uvođenjem zdravih životnih navika među stanovništvo i promoviranjem zdravije prehrane. Međutim, još uvijek ima prostora za pojačanje Strategije.

U okviru osiguranog finansiranja istraživanja za suzbijanje posljedica COVID-19, gojaznosti još nije bila posvećena dovoljna pažnja.⁵⁹ Partnerstvo sa naučnim društvima kao što su ESE i društvima poput EASO-a i OPEN-EU pomoglo bi u pronalaženju učinkovitih i sveobuhvatnih rješenja za nova pitanja, od same epidemije gojaznosti do njenog preklapanja s globalnom COVID-19 pandemijom. Štoviše, Program rada Horizon Evrope za 2021-2022. dodijelit će dio njegovog finansiranja programu gojaznosti.

Rijetke endokrine bolesti

Rijetke endokrine bolesti u Evropi

Rijetke bolesti, one koje pogađaju manje od 1 na 2000 ljudi¹², manje su poznate i istražene, ali pokrivaju širok dijapazon stanja. Unatoč rijetkosti, ova stanja kolektivno utječu na oko 30 miliona ljudi širom Evrope¹³ i dolaze sa izazovima vezanim za pravovremenost dijagnoze, ulaganja u istraživanja i pristup inovativnim mogućnostima liječenja. Zbog ograničenog broja snažnih epidemioloških podataka, stvarna prevalencija i incidencija mnogih od ovih rijetkih bolesti nisu poznate.

Rijetke endokrine bolesti uključuju nasljedne poremećaje (npr. urođena nadbubrežna hiperplazija), maligne bolesti (npr. sindromi multiple endokrine neoplazije), te stanja povezana s metaboličkim poremećajima kao što su dijabetes, poremećaj metabolizma kalcija i

kostiju, metabolizma lipida, hipogonadizmom te bolestima nadbubrežnih žlijezda, hipofize i disfunkcijom štitnjače.⁶⁰

Prema Evropskim registrima za rijetka endokrine stanja⁶¹, postoji preko 440 različitih rijetkih bolesti koje utječu na endokrini sistem⁶².

Procjenjuje se da su u prosjeku potrebne četiri godine da bi se postavila dijagnoza rijetke bolesti.⁶³ Rijetke endokrine bolesti su često hronične i po život opasne⁶⁴, a tačne procjene ekonomskih troškova i društvenog tereta nisu pravilno kvantificirane u EU. Mnogo rijetkih bolesti uključuju pedijatrijsku populaciju s ozbiljnim posljedicama na društvene i zdravstvene troškove i ograničene buduće mogućnosti u životu za osobe pogođene tim bolestima i njihove porodice.

Napravljen je napredak u dijagnostici i liječenju rijetkih endokrinih bolesti kao što su bolesti hipofize, hipoparatiroidizam, neki rijetki poremećaji kostiju i lipida te one bolesti koje pogađaju djecu.¹³ Međutim, potrebno je razviti nove strategije i poticaje za finansiranje istraživanja i kliničkih ispitivanja stanja koja utječu na mali broj pacijenata - i stoga ne predstavljaju atraktivnu komercijalnu vrijednost za inovativne lijekove.

Evropske referentne mreže (ERNs)

Evropske referentne mreže su bile ključne u stvaranju jasno definiranih struktura za razmjenu znanja i koordinaciju za određene rijetke bolesti u cijeloj EU.⁶⁵ Određeni ERN sadrži rijetke endokrine bolesti u njegovom zdravstvenom području, uključujući ENDO-ERN⁶⁶, BOND-ERN⁶⁷, MetabERN⁶⁸ i EURACAN⁶⁹.

Tabela. Primjeri ERN-ova i njihovih aktivnosti

Naziv mreže	Geografski opseg	Tematske skupine
ENDO-ERN Evropska referentna mreža za rijetka endokrina stanja	71 referentni centar i 15 pridruženih partnera u 27 zemalja.	<ul style="list-style-type: none"> • Poremećaji nadbubrežnih žlijezda • Poremećaji homeostaze kalcija i fosfata • Poremećaji spolnog razvoja i sazrijevanja • Genetski poremećaji homeostaze glukoze i inzulina • Genetski endokrini tumorski sindromi • Poremećaji rasta i genetski sindromi gojaznosti • Poremećaji hipofize • Poremećaji štitnjače
BOND-ERN Evropska referentna mreža za rijetke bolesti koštanog	17 ekspertnih centara iz 10 zemalja članica	3 glavne bolesti koje trebaju biti prioritet: <ul style="list-style-type: none"> • Ahondroplazija

sistema		<ul style="list-style-type: none"> • Osteogeneza Imperfecta • X-povezana hipofosfatemija <p>Ostale bolesti uključuju progresivnu osificirajuću displaziju, fibroznu displaziju/McCune-Albright sindrom i druge metaboličke poremećaje kostiju.</p>
MetabERN Evropska referentna mreža za nasljedne metaboličke bolesti	78 pružatelja zdravstvenih usluga u 23 države članice EU	<ul style="list-style-type: none"> • Bolesti aminokiselina i organskih kiselina • Poremećaji metabolizma piruvata, mitohondrijski oksidativni poremećaji, poremećaji metabolizma i transport tiamina • Poremećaji oksidacije ugljikohidrata i masnih kiselina, bolesti ketonskih tijela • Bolesti lizozoma • Peroksizomske bolesti i poremećaji vezani za lipide • Kongenitalni poremećaji glikozilacije • Poremećaji neurotransmitera i malih molekula
EURACAN Evropska referentna mreža za rijetke solidne tumore kod odraslih	66 pružatelja zdravstvenih usluga u 17 zemalja članica Evropske unije i 22 pridružena partnera uključujući oboljele od rijetkih bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Sarkom mehkih tkiva, kostiju i organa (Sarcoma) • Rijetke neoplazije ženskih spolnih organa i posteljice • Rijetke neoplazije muških spolnih organa i mokraćnog sistema • Neuroendokrini tumori • Rijetke neoplazije probavnog sistema • Rijetke neoplazije endokrinih organa • Rijetke neoplazije glave i vrata • Rijetke neoplazije grudnog koša • Rijetke neoplazije kože i melanom oka • Rijetke neoplazije mozga i kičmene moždine

Ove mreže utemeljene na znanju presudne su u oblikovanju politike spram rijetkih bolesti, međutim, potrebna je veća podrška EU za poboljšanje njihove funkcionalnosti i poboljšanje zdravstvenih ishoda u populaciji bolesnika s rijetkim bolestima.

Iako je Evropa sa formiranjem referentnih mreža ispred ostalih regija, razina finansiranja nije dovoljna da se omogući vođenje istraživačkih projekata u tim mrežama. Potrebno je unaprijediti načine finansiranja i resurse za upravljanje projektima i ERN infrastrukturom kako bi se obezbijedilo kvalitetno prikupljanje podataka u registre, jer trenutno endokrinolozi usredotočeni na ovo područje nemaju kapacitet biti uključen u ove programe.

Stručnjaci savjetuju da mnoge zemlje u Evropi nisu svjesne postojanja ove referentne mreže, te preporučuju povećanu promociju iste unutar medicinske zajednice i prema evropskim i nacionalnim institucijama.

EU bi trebala nastaviti razvijati i povećati finansiranje ERN-ova kako bi mogli proširiti aktivnosti, na primjer kroz istraživački program Horizon Evrope, koji bi trebao imati više istaknutu uloga u potpori ERN-ovima zbog njihovog značaja za evropsko istraživanje rijetkih karcinoma i drugih rijetke bolesti. Povećano finansiranje također bi pomoglo ERN-ovima da bolje koordiniraju projekte i njihovu infrastrukturu te nadoknaditi pacijentima i medicinskim/akademskim zajednicama njihovo dragocjeno vrijeme koje izdvajaju za proučavanje ovih bolesti.

„Kao pacijent, zaista cijenim osnivanje ERN-ova jer su po prvi put pacijenti zaista dio mreže u kojoj mogu raditi rame uz rame sa zdravstvenim radnicima i davati svoje mišljenje o važnim pitanjima koja se njih tiču. Primjerice, nedavno su endokrini pacijenti u cijeloj Evropi upitani za mišljenje o informativnim materijalima za pacijente i njihovim neispunjenim potrebama u medicinskim istraživanjima. Ishodi ovih istraživanja koristit će se za oblikovanje programa istraživanja i dat će uvid u to kako bi u budućnosti dosegli još veći broj pacijenata. Predstavnici pacijenata uključeni su dobrovoljno i iako Endo-ERN čini sve kako bi omogućio njihovo sudjelovanje, poboljšano finansiranje bi ERN-ovima omogućili bolju kompenzaciju pacijentima za njihovo vrijeme.“ Johan de Graaf, Predstavnik ERN pacijenta, Boluje od adenoma hipofize/hipopituitarizma.

Rijetke endokrine bolesti i COVID-19

Osobe s određenim rijetkim bolestima mogu imati veći rizik za razvoj teže kliničke slike COVID-19 infekcije.⁷⁰

Postoji neizvjesnost oko rizika od ozbiljnih komplikacija u ovoj grupi pacijenata zbog poteškoća u prognozi i malog broja pogođenih ljudi koji često mogu imati vrlo individualizirane simptome i popratne bolesti.⁷¹ Daljnja istraživanja u ovom području i podrška nekim od najugroženijih pacijenata su potrebni.

Odbor za rijetke bolesti ESE, zajedno s ENDO-ERN, pokrenuo je inicijativu za prikupljanje bitnih podataka o određenim skupinama bolesnika s rijetkim endokrinim stanjima, koji su

također pogođeni COVID-19 infekcijom. Ovaj je projekt osmišljen kako bi objasnio pojavu širokog spektra stanja omogućujući kliničkim mrežama objektivno mapiranje stanja i aktivnosti.⁷² Slične inicijative treba poticati diljem EU-e radi boljeg razumijevanja veza između rijetkih (endokrinih) bolesti i COVID-19.

Jedinstvena evropska prilika za poboljšanje egzistencije za pacijente koji žive s rijetkim bolestima

Uz ERN-ove, institucije EU-e razvile su nekoliko programa usmjerenih na finansiranje istraživanja i inovacija u području rijetkih bolesti. Glavni alat kroz koji Evropska komisija doprinosi ovome problemu je Okvirni evropski programi za istraživanja i inovacije. Više od milijardu eura je posvećeno suradničkim istraživanjima putem Sedmog okvirnog programa (FP7)⁷³ i Horizon 2020⁷⁴ u više od 200 projekata koji se odnose na rijetke bolesti. Mnogi od ovih projekata povezani su s ERN-ovima.

EU4 Zdravstveni program⁷⁵ koji je izradila Evropska komisija nakon COVID-19, odnosi se na specifične izazove rijetkih bolesti sa kojima se suočavaju zdravstveni sistemi. Konkretno, EU4 Zdravstveni paketi obećavaju proširenje umrežavanja i proširivanje ERN-ova na nezarazne bolesti. Nadalje, EU također nastavlja napore na povećanju vidljivosti u javnoj domeni na temu rijetkih bolesti i podržava nacionalne planove za rijetke bolesti u zemljama EU.

U smislu obvezujućeg zakonodavstva, uspostavljen je zakonodavni okvir za pružanje poticaja za razvoj lijekova za rijetke bolesti („lijeke siročići“). Uredba o lijekovima za rijetke bolesti⁷⁶ prvi je put usvojena 2000. godine kako bi potaknula farmaceutske kompanije na razvoj lijekova za rijetke bolesti. Nekoliko lijekova za bolesti hipofize, kostiju i metabolizma kalcijumu te rijetke bolesti lipida su imali koristi od izlaska na tržište s oznakom „lijeke siročići“. Ocjena ovog zakonodavstva bila je objavljena u augustu 2020. godine⁷⁷ - sljedeći očekivani korak je Procjena učinka mogućih zakonodavnih propisa. Ova je ocjena prilika za potporu usmjeravanju istraživanja i razvoju u specifičnih terapijskih protokola i reformu strukture cijena kako bi se pružili poticaji za upotrebu „starih“ lijekovi u nove svrhe. Bez obzira kako napreduje procjena utjecaja, pacijenti sa rijetkim bolestima bi imali koristi ako vlade povećaju finansiranje za „lijeke siročići“ jer bi tako omogućili bolje inicijative za razvoj lijekova.

Zakoni o evropskoj procjeni zdravstvene tehnologije (HTA) još su jedan način koji bi mogao poboljšati ishode za bolesnike s rijetkim bolestima. HTA datoteka postoji već nekoliko godina, ali nije napredovala od rasprava u Vijeću 2019. godine. Cilj zakonodavstva je pružiti cijeloj EU procjenu usporedbe novih zdravstvenih tehnologija sa postojećim tretmanima. Zajednički pristup koristio bi oboljelim od rijetkih bolesti budući da za mnoge ove lijekove treba dosta novca i vremena da bi bili dostupni u svim zemljama EU. EU i Vijeće država članica bi stoga trebale pronaći načine za napredak u vezi sa zakonodavstvom HTA na evropskoj razini i omogućiti udruženu kupovinu kako bi lijekovi za rijetke bolesti bili dostupni i pristupačni u svim zemljama EU.

Karcinom i endokrinologija

Karcinom je drugi vodeći uzrok smrti i morbiditeta u Evropi, sa više od 3,7 miliona novih slučajeva i 1,9 miliona smrtnih slučajeva svake godine.¹⁵ Procjenjuje se da će se 40% svih građana EU u nekom trenutku života suočiti sa karcinomom.⁷⁸ Proces zbrinjavanja pacijenata sa karcinomom brzo napreduje, te se o troškovima liječenja često raspravlja. Nedavne studije, provedene u 2018-oj godini, pokazuju da su u Evropi procijenjeni troškovi raka za društvo iznosili 199 milijardi eura.⁷⁹

Interakcija između endokrinologije i karcinoma je složena, a nova istraživanja stavljaju akcenat na karakter ove interakcije u smislu prevencije, liječenja i njege nakon liječenja.

Postoje četiri značajna načina na koje se endokrini sustav povezuje sa karcinomom:

1. Klasični endokrini karcinomi. Određeni endokrini karcinomi su u porastu. Rak štitne žlijezde bilježi porast od > 50 000 novih slučajeva godišnje⁸⁰, a više od 60% neuroendokrinih tumora (NET) dijagnosticira se u kasnoj fazi, što utječe na ishode ovih karcinoma.⁸¹ Učestalost raka dojke i testisa također je u porastu.⁸²

2. Hormonski ovisni karcinomi i njihovi endokrini tretmani. Na primjer, antiandrogeni / antiestrogeni karcinoma dojke ili karcinoma prostate imaju endokrine nuspojave (gubitak mišića i kostiju, prijelomi, kardiometabolički rizik).

3. Dugoročni učinci liječenja karcinoma. Endokrini sustav ranjiv je na agresivno liječenje karcinoma, što rezultira endokrinim istovremenim morbiditetima preživjelih od raka.⁸³

4. Pretilost kao faktor rizika. Pretilost je identificirana kao neovisni faktor rizika za mnoge karcinome, pri čemu se gotovo 40% svih karcinoma pripisuje prekomjernoj tjelesnoj težini i pretilosti. Naročito endometrijski, postmenopauzalni rak dojke i debelog crijeva - svi povezani s endokrinim sustavom – računajući još na mnoge karcinome koji se pripisuju pretilosti.

5. Utjecaj faktora okoliša. Izloženost hemikalijama koje narušavaju endokrino stanje u organizmu (EDC) i za koje je poznato da utiču na različite hormone povezana je sa smanjenom plodnošću, oslabljenim neurorazvojem i razvojem pretilosti i karcinoma.^{84,85,86,87}

Endokrini karcinomi

Endokrini karcinomi nastaju u žlijezdama koje luče hormone. Tumori se mogu pojaviti u bilo kojoj od glavnih žlijezda tijela, uključujući štitnu žlijezdu, paratireoidnu žlijezdu, hipofizu, nadbubrežne žlijezde i gušteraču. Osim toga, budući da endokrine tumorske ćelije rastu iz ćelija koje proizvode hormone, sam tumor može proizvesti hormone koji mogu uzrokovati ozbiljne bolesti.⁸⁹ Primjer, endokrine žlijezde poput testisa ili jajnika mogu biti zahvaćene zloćudnim bolestima i negativno utjecati na osnovne funkcije poput reprodukcije.

Endokrini karcinomi smatraju se rijetkim, ali bez obzira na to, određene vrste su u porastu. Najčešći tip endokrinog karcinoma je karcinom štitne žlijezde, koja bilježi porast od više od 50 000 novih slučajeva godišnje⁸⁰, a sada je drugi najčešći karcinom nakon karcinoma dojke

kod mladih žena.⁹⁰ Iako će neki od porasta incidencije vjerojatno biti posljedica poboljšane detekcije u ranim fazama bolesti utvrđeno je da drugi faktori, poput pretilosti, doprinose povećanju stope incidencije.^{91,92} Neuroendokrini tumori vode porijeklo iz neuroendokrinih ćelija, što je poveznica između ćelija koje proizvode hormone i nervnih ćelija. Neuroendokrine stanice nalaze se u organima u cijelom tijelu (gušterača, pluća, dojka, da nabrojimo neke) i obavljaju određene funkcije poput regulacije protoka zraka i krvi u plućima i brzine kojom se hrana kreće kroz crijeva.⁸⁹ Iako se neuroendokrini tumori također smatraju se rijetkim, njihova učestalost i prevalencija neprestano rastu.⁹³ Kako se često dijagnosticiraju kasno zbog tjelesne prezentacije i varijabilnosti, pacijenti općenito imaju lošije ishode, s medijanom preživljavanja za pacijente s naprednim neuroendokrinim tumorima sa samo 33 mjeseca.⁸¹

Endokrini karcinomi također mogu biti vrlo agresivni. Na primjer, adrenokortikalni karcinom (ACC) jedan je od najagresivnijih endokrinih karcinoma koji potječe iz sloja kore nadbubrežne žlijezde.⁹⁴ ACC je rijetka zloćudna bolest, koja godišnje pogađa 1,5–2 osobe na milijun. Nešto je češća kod žena i ima veću učestalost kod djece mlađe od 5 godina i odraslih u srednjoj životnoj dobi. Pacijenti se mogu pojaviti s asimptomatskim tumorom koji se slučajno nađu ili s nizom simptoma induciranih hormonskom hipersekrecijom iz tumora i proizvode karakteristični klinički sindrom, uključujući Cushingov sindrom, Connov sindrom, virilizaciju i feminizaciju. Štoviše, ACC je često napadao obližnja tkiva ili metastazirao u udaljene organe u vrijeme dijagnoze. Kao i kod ostalih endokrinih karcinoma, unatoč poboljšanim metodama dijagnoze, ACC se obično javlja u podmakloj fazi i kao rezultat petogodišnje preživljavanje kreće se od 20% i 45%.⁹⁵

“Dijagnosticiran mi je NET prije 14 godina. Do tada sam ga već imao 5 godina. To nije neobično - poznati prosjek za ispravnu dijagnozu NET-a je 5-8 godina. Većina nas smo dijagnosticirani nakon što je karcinom već metastazirao. Možete živjeti s NET-om, ali skupo je jer zahtijeva stalno liječenje rijetkim lijekovima. Život s aNET-om često dolazi s nuspojavama i vrlo specifičnom dijetalnom prehranom, no ipak nema mnogo nutricionista koji razumiju ovo stanje. Kvaliteta života i mentalno zdravlje (također i za partnere) ljudi koji žive s NET-om prava je borba. Može se izliječiti samo ako se pronađe vrlo rano, zbog čega je ulaganje u ranu dijagnozu, uključujući edukaciju gastroenterologa, toliko važno”.

Michael Rosenberg, osnivač Bliskoistočnog društva za neuroendokrini tumor (MENETS), koji živi s neuroendokrinim tumorom gušterače. Oktobar 2020.

Učinci agresivnog liječenja karcinoma na endokrini sustav

Endokrini sustav je posebno osjetljiv, što znači da agresivni anti-kancerogeni tretmani mogu imati značajan učinak i rezultirati komorbiditetima povezanim sa hormonima. To može uključivati:

- Funkcionalne promjene u regulaciji hipotalamus-hipofize, štitnjače, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i spolne žlijezde⁹⁶
- Pretilost, komplikacije kostiju i metabolizma⁹⁶

- Autoimune endokrine disfunkcije povezane s imunoterapijama karcinoma, pri čemu liječenje uzrokuje povišeni imunološki odgovor koji dovodi do imunoloških neželjenih neželjenih reakcija.⁹⁷
- Povećani rizik od naknadnih zloćudnih bolesti endokrinih organa (npr. štitnjače) uzrokovanih radioterapijom.⁹⁶

Kako se nastavlja razvijati novi napredak u liječenju karcinoma, bit će važno uzeti u obzir dugoročni utjecaj na endokrini sistem tijela i važnost multidisciplinarnog tima zaduženog za njegu bolesnika. Kvaliteta života preživjelih od karcinoma također zaslužuje povećanu pažnju - prije, tijekom i tijekom godina nakon što se podvrgnu liječenju. Njihovo mentalno zdravlje, njihovi odnosi, njihove karijere, njihova prehrana često su se preokretale nakon što bi se dobila dijagnoza karcinoma.

Endokrini karcinom i pretilost

Pretilost je glavni faktor rizika za razvoj karcinoma.⁹⁸ Međunarodna Agencija za Istraživanje karcinoma i Svjetski Istraživački Fond Karcinoma (WCRF) izvještavaju da postoje snažni dokazi koji pokazuju da je pretilost povezana sa endometrijskim, ezofagealnim adenokarcinomom, kolorektalnim karcinomom, karcinomom postmenopauzalnim dojke, prostate i bubrega.⁹⁸

Razumijevanje mehanizama povezanosti karcinoma i pretilosti pomoći će u razvoju inovativnih strategija za prevenciju i liječenje ovih vrsta karcinoma.

Važno je poboljšati rano otkrivanje i dijagnozu endokrinih karcinoma, česte pojave kod djece i mladih odraslih. Nedavna studija od 2,3 milijuna adolescenata pokazuje da je adolescentna pretilost povezana s rizikom od karcinoma u srednjoj životnoj dobi⁹⁹, a postoji i jasan trend da su karcinomi povezani s pretilošću sve češće dijagnosticirani u mlađim dobnim skupinama.¹⁰⁰

U tom su pogledu multidisciplinarni timovi (MDT) od velike važnosti. Podaci iz 'Mapiranje endokrinologije u Evropi' istraživanja pokazuju da endokrinolozi rade u različitim disciplinama. Na primjer, multidisciplinarni pristup nudi najbolje izgleda za poboljšanje kliničkih ishoda i razumijevanje prirodne povijesti neuroendokrinih novotvorina (NENs). Vođenje pacijenata sa neuroendokrinim neoplazmama često je složeno i izazovno i može zahtijevati kombinaciju hirurgije, sistemskog liječenja i lokoregionalnih pristupa, povrh specijalizirane platforme koja uključuje nutricionističku, palijativnu, socijalnu i psihološku podršku. Štoviše, endokrini tumori općenito, uključujući one hipofize, uvijek se vode pod multidisciplinarnim timovima. Stoga je MDT pristup ključan za optimalnu skrb o tim pacijentima od strane stručnih centara.

Plan za borbu protiv raka i evropski istraživački program treba snažan fokus na endokrinologiju.

Karcinom je prepoznat kao glavno zdravstveno pitanje, pa stoga ugovori o EU daju EU nadležnost za podršku, koordinaciju ili dopunu djelovanja država članica. EU je usvojila

mnoštvo inicijativa, uključujući preporuku vijeća o skriningu karcinoma u EU¹⁰¹, zaključke vijeća o smanjenju tereta karcinoma¹⁰², Evropski kodeks protiv karcinoma¹⁰³ i Europske smjernice za osiguranje kvalitete u skriningu karcinoma dojke, debelog crijeva i vrata materice¹⁰⁴. Ove smjernice još se ne bave dovoljno složenim odnosima između karcinoma i endokrinog sustava.

Karcinom je jedan od glavnih prioriteta predsjednice Evropske komisije Ursule von der Leyen i povjerenice za zdravlje i sigurnost hrane Stelle Kyriakides. Kamen temeljac ove obaveze je nadolazeći Evropski plan za borbu protiv karcinoma, koji se temelji na četiri glavna stupa: prevenciji, ranoj dijagnozi, liječenju i daljnjoj skrbi. Evropska komisija trebala bi uključiti perspektivu endokrinologije (i priznati endokrini karcinom) u ovom planu i druge politike povezane sa karcinomom. To znači učiniti prevenciju fokusnim područjem i osigurati da ERN ima ključnu ulogu u poboljšanju ranog otkrivanja, dijagnoze i liječenja. Planom bi se također trebalo osigurati da su druge medicinske discipline osposobljene za endokrine karcinome - na primjer da gastroenterolozi budu trenirani da prepoznaju NET-ove.

Uz to, nacionalni akcijski planovi za karcinome trebali bi se baviti komorbiditetima preživjelih od raka i EU-om treba promovirati i trajni i multidisciplinarni pristup preživjelima od karcinoma kako bi se spriječile i ublažile intervencije karcinoma koje rezultiraju koobiditetom povezanim s hormonima zbog osjetljivosti na endokrini sustav.

Što se tiče istraživanja finansiranja, EU bi trebala putem Misijskog odbora Horizon Evrope za Karcinom i drugih mehanizama usmjeravati ubuduće finansiranje karcinoma prema akademskim konzorcijama kako bi proučavali razvoj i epidemiološke trendove (endokrinih) karcinoma i poboljšati trenutne dijagnostičke procese, na primjer poboljšanjem trenutne kasne dijagnoze neuroendokrinih tumora.

Hemikalije za endokrino ometanje

Izloženost EDC-u i zdravstveni rizici

Hemikalije koje ometaju endokrini sustav (EDC) tvari su koje oponašaju, blokiraju ili ometaju hormone u tjelesnom endokrinom sustavu. Nedavne studije procjenjuju da EDC značajno doprinose bolesti i invaliditetu tokom života osobe, koštajući stotine milijardi eura godišnje.¹⁹ EDC se nalaze u svakodnevnim potrošačkim proizvodima, uključujući deterdžente, usporivače gorenja, aditive za hranu, dječje igračke, krema za sunčanje, tekstil, antibakterijski sapuni, kozmetika, plastične boce, metalne limenke za hranu i pesticidi.

Izloženost EDC-ima događa se svakodnevno kroz konzumaciju hrane i vode, kroz kožu (npr. putem kozmetike), udisanjem i prijenosom s majke na fetus (preko posteljice) ili majka dojenčetu (dojenjem).¹⁰⁵ Neki se EDC sporo razgrađuju i trajni su u okolišu, što ih potencijalno čini s vremenom opasnim, ali čak i male doze EDC-a mogu utjecati na razinu hormona.¹⁰⁶ EDC-ova može ući u okoliš uglavnom kroz industrijska i urbana ispuštanja, otjecanje poljoprivrede i izgaranje i izlaganje otpada.

Zdravstveni rizici povezani s EDC

Izloženost EDC-u može dovesti do višestrukih štetnih zdravstvenih ishoda, uključujući promijenjenu reproduktivnu funkciju u muškaraca i žena, abnormalnosti u spolnim organima, endometrioza, rani pubertet, promijenjeni živčani sustav razvoj i funkcija, poremećaji imunološke funkcije, karcinomi, neuroendokrini tumori, respiratorni problemi, dijabetes, pretilost, kardiovaskularna stanja, neurološki problemi i poteškoće u učenju.¹⁰ Posebno izazovan aspekt EDC-a je njihov negativni utjecaj na razvoj fetusa. EDC izloženost u trudnoći povezana je s promjenama u gestacijskom endokrinom okruženju, uključujući promijenjene razine spolnih steroida. Dokazi ukazuju na to da su EDC-i, poput Bisfenola A, bili povezani s nepovoljnim ishodima trudnoće, uključujući pobačaj, prijevremeni porod, preeklampsiju i ograničenje rasta fetusa.^{108 109} Tijekom fetalnog sazrijevanja, EDC-i mogu ugroziti normalan razvoj fetusa, mogu predisponirati nepovoljnim zdravstvenim rizicima kasnije u životu.¹⁰⁹ Nadalje, utjecaj EDC-a može biti transgeneracijski, a štetni učinci mogu biti doživotni.¹¹⁰ Veza između EDC-a i karcinoma, uključujući karcinom dojke¹¹¹ i karcinom testisa⁸⁴, tema je mnogih studija. Per- i polifluoroalkilne tvari (PFAS), široko korištene zbog svojih poželjnih svojstava (npr. stabilne pod jakom vrućinom), povezane su s ranim početkom menopauze u kod žena¹¹². Nadalje, utjecaj EDC-a može biti transgeneracijski, a štetni učinci mogu biti doživotni.¹¹⁰ Veza između EDC-a i karcinoma, uključujući karcinom dojke¹¹¹ i testisa⁸⁴, tema je mnogih studija. Per- i polifluoroalkilne tvari (PFAS), široko korištene zbog njihovih poželjnih svojstava (npr. stabilne pod jakom vrućinom), povezane su s ranim početkom menopauze kod žena.

Unatoč poznatom utjecaju na zdravlje, EDC se i dalje široko proizvode, distribuiraju i prevladavaju u Evropi i nesrazmjerno utječu na ranjivo stanovništvo. Pandemija COVID-19 pokazala je da je postizanje netoksičnog okoliša hitnije sada nego ikad prije, posebno u prevenciji bolesti poput dijabetesa i pretilosti, stanja koja rezultiraju većim morbiditetom, mortalitetom, potreba ICU-a i značajna medicinska podrška.¹¹³

Ekonomski troškovi EDC-a

Ekonomska analiza otkriva da EDC koštaju EU između 157 i 270 milijardi eura godišnje u troškovima zdravstvene zaštite i izgubljenim potencijalima zarade, što iznosi do 2% evropskog GDP-a.¹¹⁴ Veliki doprinos tim brojkama su i neurorazvojni i metabolički poremećaji koliko i karcinom. Pretilost i dijabetes uzrokovani EDC-om koštaju između 18 i 29 milijardi eura godišnje u EU.¹¹⁵

Endokrinolozi imaju važnu ulogu u temeljnom istraživanju utjecaja EDC-a, posebno kod novorođenčadi i djece, kao i u tretmanima i njezi potrebnj za podršku tim pacijentima.

„Trenutni politički i zakonodavni okvir na razini EU koji se odnosi na EDC-ove nisu u skladu i nepotpuni su. Znanstvena zajednica endokrinologa mora usko sarađivati sa drugim relevantnim znanstvenicima disciplina i donositelja odluka, kako bi se osiguralo da buduće politike i zakoni budu dosljedni i bolje koreliraju sa najnovijim znanstvenim dostignućima u području EDC-a. ”

Profesor Josef Köhrle, Institut za eksperimentalnu endokrinologiju, Charité - Universitätsmedizin Berlin & Predsjedatelj ESE EDC radne skupine

Sada je vrijeme za primjenu načela predostrožnosti i postupno ukidanje EDC-a

EU ima obavezu i hitnu potrebu primijeniti načelo predostrožnosti na EDC-ove kako bi se izbjegla proizvodnja, distribucija i izloženost pesticidima, biocidima ili potrošačkim proizvodima koji sadrže sumnjive EDC-koji bi se dalje koristiti. Iako EU nema visok stupanj zakonodavne ovlasti u većini zdravstvenih ustanova, institucije EU-a imaju snažne nadležnosti za reguliranje upotrebe hemikalija.

EU je već primijenila tu nadležnost za uvođenje posebnih zakonodavnih obaveza usmjerenih na postupno ukidanje nekoliko zakonodavstva u vezi sa EDC, uključujući krovnu uredbu REACH Regulation ¹¹⁶, Medical Devices Regulation 2017 ¹¹⁷ i Biocidal Products Delegated Regulation 2018. ¹¹⁹.

.Međutim, definicije, kriteriji za zahtjeve za identifikacijske podatke i zahtjevi za ispitivanje EDC-ova uvelike se razlikuju u zakonodavstvu EU-a, što je dovelo do brojnih zakonodavnih rupa. Na primjer, kriteriji u skladu s proizvodima za zaštitu biljaka i pravilnikom o biocidnim proizvodima koji još nisu u potpunosti definisali sve tvari koje bi mogle uzrokovati potencijalnu štetu i biti identificirane tvar kao EDC. Oni su samo "vrlo slični" što već stvara temeljno pitanje koje izaziva zbnjenost, sukobe i nedostatak praktičnosti i vjerodostojnosti. Ovo je ojačano činjenicom da se i informacijski zahtjevi u okviru dvaju regulatornih okvira razilaze, što dovodi do različitih razina povjerenja u identifikaciji.

I iako je Evropska komisija priznala postojanje "efekta koktela", izloženosti čovječanstva I divljine jednom ili drugom EDC, u svojoj komunikaciji prema sveobuhvatnom okviru Europske unije o endokrinim disruptorima ¹²⁰, trenutčne politike ne rješavaju taj aspekt.

Neka od tih pitanja mogu se riješiti zakonodavnim mjerama predloženima nakon provjere kondicije ¹²¹ upravljanjem EDC-ovima u širokom rasponu zakonodavstva koje je nedavno dovršeno od strane evropskih komisija¹²². Javno savjetovanje ¹²³ o tome zaključeno je u martu 2020., a predstavljeno je na godišnjoj razini Forum EDC-a u novembru 2020.

Rješavanje EDC-ova prioritet je u okviru Zelenog dogovora i Hemijska strategija za održivost predstavljena u oktobru 2020. obećavajući je korak. Poziv na okruženje bez toksičnih tvari I obvezivanje ulaganja u nauku i predanost hemikalijama koje su sigurne i održive po dizajnu su važni koraci. Važno je napomenuti da bi evropske institucije trebale provoditi bez odgode prijedlog pravno obvezujuće identifikacije opasnosti EDC-ova, uključivanje EDC-ova kao kategorije tvari od vrlo visoke zabrinutosti (SVHC), postupno ukidanje EDC-ova u potrošačkim proizvodima i riziko faktora za smjese.

Strategijom The Farm to Fork predviđa se i smanjenje poljoprivrednih hemikalija i opasnih pesticide za 50 %, što je – zajedno s uključivanjem EDC-ova kao SVHC-ova predviđenih Hemijskom Strategijom za Održivost – poslužilo bi za smanjenje izloženosti evropskog stanovništva EDC-ovima. Također će biti od iznimne važnosti da Plan za Borbu Protiv

Karcinoma koji prepoznaju ulogu EDC-ova u karcinomima i smatra obaveznim korakom da reducira izloženost čovječanstva.

Zaključci i preporuke za politike

Hormoni svakodnevno određuju rast, način na koji funkcioniše naš metabolizam, kognitivni procesi i naše opće dobro. Nedostatak hormonske ravnoteže povezan je sa širokim spektrom zdravstvenih problema sa ogromnim socioekonomskim utjecajem, uključujući gojaznost, rak, dijabetes, neplodnost, osteoporozu i niz rijetkih bolesti. Međusobna povezanost ovih problema i COVID-19 ne može se precijeniti i važan je dio slagalice dok se borimo protiv ove globalne pandemije. Evropska unija i nacionalne vlade širom evropske regije mogu napraviti značajnu promjenu u rješavanju mnogih izazova u području endokrinologije i endokrinih specijalnosti koje su od sve većeg značaja. Djelujući sada, neće se samo uštedjeti vrijeme i sredstva, već će se spasiti brojni životi u godinama koje dolaze. Kroz ovaj rad objasnili smo veze s tim pitanjima fokusirajući se na četiri ključne teme koje su usko povezane: gojaznost, rijetke bolesti, rak i EDC. Također smo ispitali vezu ove četiri teme s COVID-19 i njegovim utjecajem na hormone. Da bi se pravilno pozabavili postojećim problemima i postigli bolju hormonalnu ravnotežu u Evropi, Evropsko društvo za endokrinologiju i naša pridružena društva preporučuju sljedeće:

Gojaznost

- Prepoznati centralnu ulogu hormona u prevenciji, liječenju i životu s prekomjernom težinom i gojaznošću;
- Prepoznati gojaznost kao bolest na nivou EU i u svim zemljama u evropskoj regiji;
- Ojačati dio „viljuške“ u strategiji Od farme do viljuške i podstaći zdrave životne navike;
- Ojačati dio „farme“ u strategiji Od farme do viljuške „Farm to Fork“ postupnim ukidanjem proizvoda za zaštitu usjeva koji sadrže EDC;
- Ažurirati strategiju iz 2007. g. o prehrani, prekomjernoj težini i zdravstvenim problemima pretilosti;
- Osigurati odgovarajuće resurse za prevenciju, liječenje i život s pretilošću;
- Razviti sveobuhvatne preventivne politike, uključujući kampanje za podizanje svijesti javnosti i nacionalne akcione planove;
- Uspostaviti partnerstva sa naučnim društvima kao što su ESE i inicijativama sa više sudionika poput OPEN-EU kako bi pronašli efikasna i sveobuhvatna rješenja.

Rijetke endokrine bolesti

- Kao što je naznačeno u EU4Health paketu, nastavite razvijati i proširivati financiranje ERN-ova kako bi mogli proširiti svoje aktivnosti, uključujući i Horizon Europe koji bi trebao igrati istaknutiju ulogu u podršci ERN-ovima zbog njihovog značaja za evropska istraživanja u području rijetkih karcinoma i drugih rijetkih bolesti

- o Proširenje koordinacije projekata i njihove infrastrukture
- o Nadoknada pacijentima i medicinskoj / akademskoj zajednici zbog izdvajanja dragocjenog vremena za proučavanje ovih bolesti
- o Stvaranje pan-EU strategije prikupljanja podataka radi poboljšanja trenutnih registara rijetkih bolesti u zajedničkom i jedinstvenom prostoru podataka;
 - Povećati finansiranje lijekova bez prethodnika kako bi se pružili bolji poticaji za razvoj lijekova za pacijente sa rijetkim (endokrinim) bolestima. Reformirati strukture cijena (ili principe procjene vrijednosti) kako bi se pružili poticaji za ulaganje u upotrebu „starih“ lijekova u nove svrhe;
 - Napredak na zakonodavstvu o procjeni zdravstvene tehnologije na evropskom nivou (HTA) i kombinovanoj kupovini kako bi se lijekovi za rijetke bolesti učinili dostupnim u svim zemljama EU.
 - Učiniti evropske istraživačke i referentne mreže inkluzivnim i dostupnim i zemljama susjedima EU.

Rak

- Uključiti endokrinološku perspektivu (endokrini karcinom) u Plan za borbu protiv raka i druge politike povezane sa rakom, uključujući: o postavljanje fokusnih mjera prevencije; o Osiguravanje da ERN imaju ključnu ulogu u poboljšanju ranog otkrivanja, dijagnoze i liječenja; o podsticanje nacionalnih akcionih planova za rješavanje popratnih bolesti preživjelih od raka; o Razmatranje panevropskog i sveobuhvatnog pristupa raku, uključujući stvaranje panevropskih baza podataka za velike i rjeđe endokrine karcinome.
- Promovisati trajni i multidisciplinarni pristup preživjelim od raka kako bi se spriječile i ublažile intervencije protiv raka koje rezultiraju korbidityetom povezanim sa hormonima zbog osjetljivosti endokrinog sistema.
- Preko Misijskog odbora za rak Horizon Europe i drugih mehanizama usmjeriti buduće finansiranje borbe protiv raka ka akademskim konzorcijumima kako bi proučavali evoluirajuće epidemiološke trendove (endokrinih) karcinoma i poboljšali trenutne dijagnostičke procese (na primjer poboljšanje trenutne kasne dijagnoze neuroendokrinih tumora).
- Promovisati dalja ulaganja u dijagnostiku, a posebno obrazovanje i obuku ljekara kako bi mogli bolje prepoznati potencijalne prijetnje endokrinog karcinoma.
- Uložiti daljnju pažnju u rijetke (endokrine) karcinome i u potpunosti iskoristiti mogućnosti za prekograničnu podršku, usmjeravanje i inovacije.

Kemikalije koje ometaju endokrini sistem (EDC)

- Strogo se pridržavati principa predostrožnosti kako bi se izbjegla daljnja upotreba proizvodnje, distribucije i izlaganja pesticidima, biocidima ili potrošačkim proizvodima koji sadrže sumnjive EDC.

- Primijeniti bez odlaganja mnoge djelotvorne prijedloge u Strategiji za kemikalije za održivost, uključujući:
 - o Uspostaviti pravno obavezujuću identifikaciju opasnosti EDC-a, uključujući obavezujuće kriterije za EDC prema REACH-u i poboljšati postojeće kriterije za zaštitu biljaka i biocida kako bi se smanjio teret i dopustilo ograničavanje više štetnih tvari; o Uvesti kriterijume za kemikalije koje su dizajnirane da budu sigurne i održive;
 - o Razviti generički pristup procjeni kemikalija i registraciji polimera koji izazivaju zabrinutost;
 - o Uključiti EDC-ove kao kategoriju supstanci koje izazivaju veliku zabrinutost prema REACH-u;
 - o Uvesti faktore procjene rizika za smjese prema REACH-u i procijeniti efekte kombinacije u drugim zakonima;
 - o Zatvoriti sve rupe u zakonodavstvu kako bi se spriječila mogućnost prema zakonu EU da 'rehabilituje' spoj koji je identificiran kao EDC prema drugom zakonodavstvu EU;
 - o Okriti EDC i efekte njihove smjese kako je predviđeno Strategijom za kemikalije za održivost i nakon priznavanja tih učinaka od strane Evropske komisije u Komunikaciji o endokrinim poremećajima iz 2018. Godine ;
 - o Podizanje svijesti o EDC i stvaranje EU portala za informiranje građana o opasnostima i rizicima izloženosti EDC;
 - o Promovirati daljnje inovacije u istraživanju EDC kako bi se pronašle sigurnije alternative za poznate i sumnjive EDC.

Zahvalnice

Evropsko društvo za endokrinologiju želi se zahvaliti sljedećim stručnjacima i pacijentima na njihovom dragocjenom vremenu i doprinosu razvoju ovog rada. Ovaj se doprinos odnosi na informacije date tokom procesa razvoja politike ESE i strategije za procese konsultacija, te na ulaganje i pregled ove publikacije Bijele knjige.

Po abecedi: Faisal Ahmed, Glasgow, UK - Anna Maria Andersson, Kopenhagen, Danska - Salvatore Benvenga, Messina, Italija - Felix Beuschlein, Zurich, Švicarska - Davide Carvalho, Porto, Portugal - Luca Chiovato, Pavia, Italija - Mirjam Christ-Crain, Basel, Švicarska - Sherwin Criseno, Birmingham, UK - Barbara Demeneix, Pariz, Francuska - Evi Diamanti-Kandarakis, Atina, Grčka - Stefano Frara, Milano, Italija - Francesco Giorgino, Bari, Italija - Simona Glasberg, Jeruzalem, Izrael - Johan de Graaf, Holandija - Riccarda Granata, Torino, Italija - Josef Köhrle, Berlin, Nemačka - Beata Kos-Kudla, Katowice, Poljska - Márta Korbonits, London, Velika Britanija - Anton Luger, Beč, Austrija - Djuro Macut, Beograd, Srbija , Monica Marazuela, Madrid, Španija - Uberto Pagotto, Bologna, Italija - Robin Peeters, Rotterdam, Holandija - Alberto Pereira, Leiden, Holandija - Manel Puig Domingo Barcelona, Španija - Martin Reincke, Minhen, Nemačka - Patrice Rodien, Angers, Francuska - Michael Rosenberg, Isra el - Camilla Schalin-Jäntti, Helsinki, Finska - Jorma Toppari, Turku, Finska - Majorie van Duursen, Amsterdam, Holandija - Aart Jan van der Lely, Rotterdam, Holandija - Mischa van Eimeren, Cardiff, UK - Lisbeth van Rossum, Rotterdam, Holandija - Bulent Yildiz, Ankara, Turska - Ayse Zengin, Victoria, Australija.

Također bismo željeli zahvaliti se pridruženim specijalističkim društvima i nacionalnim endokrinim društvima ECAS-a na njihovim dodacima i uvidima u rad i podršci ovom radu. Zahvaljujemo Hillu Knowltonu (Brisel, Belgija) i posebno Phoebe Blossom i Evi Bille na pisanju i uredničkoj pomoći. Posebnu zahvalnost dugujemo Mischi van Eimerenu (Cardiff, UK) na kontinuiranoj podršci, profesionalnim savjetima o politikama i doprinosu u različitim fazama razvoja ove Bijele knjige.

Metodologija

Ovaj rad se zasniva na istraživanjima i kombinaciji kvalitativnih i kvantitativnih podataka endokrinologa širom Evrope. Veliko istraživanje provedeno 2018. godine u kojem je sudjelovalo 3 111 pružatelja endokrinih zdravstvenih usluga pružilo je prvo mapiranje endokrinologije u Evropi, a uključivalo je i procjenu budućih trendova i područja u kojima su poboljšani naponi - klinički, istraživački i politički - tamo gdje je to potrebno. Drugo istraživanje sprovedeno je između nacionalnih endokrinih društava koja su članovi ESE Vijeća pridruženih društava, a 43 društva su pružila svoje stavove o značaju i potrebama endokrinog zdravlja i bolesti u evropskim i nacionalnim zdravstvenim politikama. Ova istraživanja praćena su pažljivom procjenom evropskih zdravstvenih politika, prvobitno u ljeto 2019. godine, a ažurirana u ljeto 2020. godine uzimajući u obzir učinke pandemije korona virusa. Dubinski intervjui sa stručnjacima iz endokrinologije iz različitih područja doprinijeli su razvoju odgovora na nekoliko konsultacija koje je izdala Evropska komisija i stvorili su osnovu sadržaja politike ove Bijele knjige. Sve osobe navedene pod 'Zahvalnice' doprinijele su određenoj fazi ovog procesa i dale doprinos rukopisu Bijele knjige. U završnoj fazi Bijela knjiga je predata na konačne komentare i odobrenja nacionalnim društvima i odabranim drugim organizacijama.

O evropskoj endokrinologiji i Evropskom društvu za endokrinologiju

Endokrinologija je multidisciplinarna, međusektorska disciplina. Endokrinolozi se dotiču mnogih područja bolesti. Suprotno tome, postoje mnogi stručnjaci za područje bolesti koji su uključeni u endokrinološku disciplinu. Endokrinolozi imaju sjedište u bolnicama, univerzitetima, specijaliziranim klinikama i ekspertskim centrima širom Evrope i svijeta. U Evropskom društvu za endokrinologiju (ESE) radimo zajedno na razvoju i razmjeni najboljih znanja iz nauke i medicine. Kroz udruživanje sa nacionalnim endokrinološkim društvima, ESE predstavlja zajednicu od preko 20 000 evropskih endokrinologa, omogućavajući nam da informišemo kreatore politike o zdravstvenim odlukama na najvišem nivou kroz angažman u zagovaračkim naporima širom Evrope. Ujedinjavanjem i predstavljanjem svakog dijela endokrinološke zajednice stavljeni smo u najbolji mogući položaj za poboljšanje života pacijenta.

Evropska endokrinologija zajednički je napor

Zajedno sa drugim društvima u polju endokrinologije, ESE ima za cilj podići profil evropske endokrinologije kroz veću saradnju između različitih endokrinoloških udruženja u Evropi. Kako bi pravilno predstavio različite aspekte u endokrinologiji, ESE je stvorio ESE Vijeće

pridruženih društava i udruženja, vijeće sa članstvom od 54 nacionalna endokrinološka društva širom Evrope. ESE takođe radi zajedno sa svojim pridruženim specijalističkim udruženjima, predstavljajući specifična područja endokrinologije. Ova mreža udruženja može doprinijeti raspravi o politici - kao u ovom radu - kako bi se utvrdilo što je važno za endokrinološko zdravlje i bolesti, informiranu raspravu između evropskog i nacionalnog nivoa i pomoći u razvoju djelotvornih politika za poboljšanje zdravlja za evropske građane. ESE je uspostavio mehanizam za sudjelovanje koji se naziva EARS (ESE Advocacy Representation Shema), koji omogućava pojedinačnim pružaocima endokrinoloških zdravstvenih usluga da se pridruže raspravi. Kroz razvoj smjernica, obrazovne aktivnosti, širenje podataka i međunarodnu saradnju, ESE i pridružena udruženja zajedno rade na podizanju standarda njege u cijeloj Evropi. Kao takva, različita udruženja mogu podržati kreatora politike u osiguravanju da se, kada se donose odluke, one provode i njihov utjecaj može procijeniti. U području rijetkih endokrinih poremećaja, ESE podržava i radi zajedno s endo-ERN, Evropskom referentnom mrežom usredotočenom na endokrine poremećaje. Specifičan primjer ove suradnje je ESE Radna skupina za rijetke bolesti i COVID-19, čiji je cilj mapiranje utjecaja COVID-a 19 kod pacijenata sa rijetkim endokrinološkim poremećajima.

ESE usko surađuje s mrežom mladih endokrinologa i naučnika (EYES) kako bi osigurao zadovoljavanje njihovih potreba. Odbor ESE za mlade endokrinologe i naučnike (EYES) dostavlja ESE-u mišljenja, prijedloge i očekivanja endokrinologa i naučnika u ranoj karijeri i poduzima odgovarajuće inicijative, podržane od strane ESE. EYES takođe održava samostalni godišnji sastanak isključivo za istražitelje u ranoj karijeri kako bi pružio priliku prezentiranju podataka vršnjacima. ESE pruža mrežu podrške i resurse za endokrinološke medicinske sestre sa sjedištem u Evropi. ESE Nurse Committee odgovoran je za promociju obrazovanja, obuke i mentorstva za endokrinološke medicinske sestre širom Evrope.

Ovaj odbor također pruža mrežu podrške endokrinološkim sestrama, promovira naprednu sestričku praksu i podiže profil endokrinološke njege u multidisciplinarnom svijetu endokrinologije. ESE stupa u kontakt sa grupama za podršku pacijenata kako bi unaprijedio edukaciju pacijenata, pružio grupama mogućnosti interakcije s kliničkom zajednicom i raspravljao i rješavao neke od prepreka koje mogu spriječiti da pacijenti u Evropi imaju jednak pristup najboljoj dijagnostici i njezi. ESE je zahvalan na naporima farmaceutske industrije da unaprijedi nove dijagnostičke alate, razvije terapijska rješenja, od kojih su mnoga u području rijetkih bolesti, i podržava ciljeve društva i njegovih članova kroz podršku istraživanju i obrazovanju. Cjelovit popis članova korporacije ESE može se naći na www.ese-hormones.org.

Da biste saznali više, posjetite www.ese-hormones.org. Pratite nas na Twitteru @ESEndocrinology, Facebook @EuropeanSocietyofEndocrinology i LinkedIn: [linkedin.com/company/europeansociety-of-endocrinology](https://www.linkedin.com/company/europeansociety-of-endocrinology).

PODRŠKA

Dopunjeno preporukama Nacionalnih endokrinoloških udruženja i Specijalističkih udruženja. Trebamo cijeniti podršku korporativnih članova funkcionisanju Društva. Pojednostavljeni kontakt u uredima u Bristolu, Velika Britanija i Briselu, Belgija.

Reference:

¹ WebMD. Endocrine Disorders. < <https://www.webmd.com/diabetes/endocrine-system-disorders> >.

² Artl W. et al., "Endocrinology in the time of COVID-19", *European Journal of Endocrinology*, 2020, vol. 183, no. 1, pp E1–E2 < <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0386> >.

³ World Health Organization, Fact sheet "Obesity" < <https://www.who.int/topics/obesity/en/> >.

⁴ Lehr, S. et al., "Adipokines: A treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders",

Proteomics Clinical Applications, 2011, vol. 6, no. 1-2 < <https://doi.org/10.1002/prca.201100052> >.

⁵ Kershaw, E.E and Flier, J.S., "Adipose Tissue as an Endocrine Organ", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, vol. 89, no. 6, 2004, pp 2548–2556 < <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395> >.

⁶ World Health Organization Europe, Report "The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response", 2007 <

⁷ Steele, C.B. et al. "Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity – United States, 2005-2014", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2017, vol. 66, no 39, pp 1052–1058 < <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6639e1.htm> >.

⁸ Rebello, C.J. et al., "Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: Is leptin the link?", *International Journal of Obesity (Lond)*, 2020, vol. 44, no. 9, pp 1810-1817 < <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0640-5> >. ⁹ The EU's Farm to Fork Strategy < https://ec.europa.eu/food/farm2fork_en >.

¹⁰ Hormone Health Network, Fact sheet "Endocrine-Disrupting Chemicals EDCs" < <https://www.hormone.org/your-health-and-hormones/endocrine-disrupting-chemicals-edcs> >. ¹¹ The 2020 Obesity Policy Engagement Network (OPEN) < <https://obesityopen.org/> >.

¹² European Commission, Factsheet "EU research on rare diseases" < https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/health-research-and-innovation/rare-diseases_en >.

¹³ Editorial "Spotlight on rare diseases", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019, vol. 7, no. 2, p 75 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30006-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30006-3) >.

¹⁴ The EU's Health Technology Assessment (HTA) < https://ec.europa.eu/health/technology_assessment/overview_en >.

¹⁵ World Health Organization Europe, Fact sheet "Cancer - Data and statistics" < <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics#:~:text=Europe%20comprises%20only%20one%20eighth,most%20cancer%20deaths%20each%20year> >.

¹⁶ The Europe's Beating Cancer Plan < https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_en >. ¹⁷ Horizon Europe, Cancer Mission < https://ec.europa.eu/info/horizon-europe-next-research-and-innovation-framework-programme/missions-horizon-europe/cancer_en >.

¹⁸ Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs), Endocrine Society. < <https://www.endocrine.org/> >.

[/media/endosociety/files/advocacy-and-outreach/important-documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf](#) >.

¹⁹ Trasande, L. et al., “Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in

the European Union”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, vol. 100, no. 4, pp 1245–1255

< <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324> >.

²⁰ The EU’s Chemical Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment <

https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en >; in particular, the

Commission’s Communication COM(2020)667 final <

<https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf> >.

²¹ Hormone Health Network, Fact sheet “What is Endocrinology ? – The Endocrine System” <

<https://www.hormone.org/what-is-endocrinology/the-endocrine-system> >.

²² Pratesi, A. et al., “Skeletal muscle: an endocrine organ”, *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*,

2013, vol. 10, no. 1, pp 11-14 < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710002/> >.

²³ Slominski et al., “Skin as an endocrine organ: implications of its function”, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2008, vol. 5, no. 2, pp 137–144 < <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2008.04.004> >.

²⁴ Guntur, A. and Rosen, C., “Bone as an Endocrine Organ”, *Endocrine Practice*, 2012, vol. 18, no. 5, pp 758–762

< <https://doi.org/10.4158/EP12141.RA> >.

²⁵ Hiller-Sturmhöfel, S. and Bartke, A., “The Endocrine System: An Overview”, *Alcohol Health & Research World*, 1998, vol. 22, no. 3, pp 153-164 < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6761896/> >.

²⁶ Van den Beld, A. et al., “The physiology of endocrine systems with ageing”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, vol. 6, no. 8, pp 647–658 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3) >.

²⁷ WebMD, Fact sheet “Endocrine Disorders” < <https://www.webmd.com/diabetes/endocrine-system-disorders> >.

²⁸ Yang, O. et al., “Endocrine-disrupting Chemicals: Review of Toxicological Mechanisms Using Molecular Pathway Analysis”, *European Journal of Cancer Prevention*, 2015, vol. 20, no. 1, pp 12-24 < <https://dx.doi.org/10.15430%2FJCP.2015.20.1.12> >.

²⁹ Barron, E. et al., “Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, vol. 8, no. 10, pp 813–822 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2) >.

³⁰ Lockhart, S.M. and O’Rahilly, S., “When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased

COVID-19 Mortality?”, *Med*, 2020 < <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005> >.

- ³¹ The European Register on Cushing's Syndrome (ERCUSYN) < <https://www.ercusyn.eu/> >.
- ³² The European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T) < <http://www.ensat.org/> >.
- ³³ The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) < <https://www.enets.org/> >.
- ³⁴ Society for Endocrinology. Endocrinologists and the consequences of cancer treatment. <https://www.endocrinology.org/endocrinologist/122-winter-16/features/endocrinologists-and-the-consequences-of-cancer-treatment/>
- ³⁵ European Society of Endocrinology, Survey "Mapping Endocrinology in Europe" < <https://www.es-e-hormones.org/media/2725/meneu-leaflet-a4-final.pdf> >.
- ³⁶ Holly, J.M.P. and LeRoith, D., Editorial "What's New in Endocrinology?", *Frontiers in Endocrinology*, 2019 < <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00838> >.
- ³⁷ Puhl, R. and Brownell, K.D., "Bias, Discrimination and Obesity", *Obesity Research*, 2001, vol. 9, no. 12, pp 788-805 < <https://doi.org/10.1038/oby.2001.108> >.
- ³⁸ Pasquali, R. et al., "European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity", *European Journal of Endocrinology*, 2020, vol. 182, no. 1, pp G1–G32 < <https://doi.org/10.1530/eje-19-0893> >.
- ³⁹ Park, H.K., Ahima, R.S., "Endocrine Disorders Associated with Obesity" in Ahima, R.S. (eds) *Metabolic Syndrome*, Springer Cham, 2016, pp 743-759 < https://doi.org/10.1007/978-3-319-11251-0_42 >.
- ⁴⁰ Boon, M. and van Rossum, L., *Fat: The Secret Organ*, 2021; originally *VET Belangrijk*, 2020, Ambo/Anthos Uitgevers, the Netherlands.
- ⁴¹ Hormone Health Network, Fact sheet "Diseases & Conditions - Obesity" < <https://www.hormone.org/diseases-and-conditions/obesity> >.
- ⁴² Legler, J. et al., "Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine–Disrupting Chemicals in the European Union", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, vol. 100, no. 4, pp 1278 – 1288 < <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4326> >.
- ⁴³ World Health Organization, Factsheet "Obesity and overweight" < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> >.
- ⁴⁴ Obesity Policy Engagement Network (OPEN), News "OPEN EU launched: EU experts join forces to drive EU- level change on obesity emergency", 2020 < <https://obesityopen.org/news/open-eu-press-release/> >.
- ⁴⁵ World Health Organization Europe, News "New WHO studies: Europe battles childhood obesity and experts confirm breastfeeding protects against child obesity", 2019 < <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2019/4/new-who-studies-europe-battles-childhood-obesity-and-experts-confirm-breastfeeding-protects-against-child-obesity> >.
- ⁴⁶ Spinelli, A. et al., "Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries", *Obesity Facts: The European Journal of Obesity*, 2019, vol. 12, no. 2, pp 244 – 258 < <https://dx.doi.org/10.1159/000500436> >.

⁴⁷ Figures provided by Professor Manel Puig Domingo, ESE Talks “Endocrine Conditions in the COVID-19 Era – Diabetes”, 14 May 2020 < <https://www.es-hormones.org/education/es-talks/es-talksendocrine-conditions- in-the-covid-19-era/diabetes/> >.

⁴⁸ Zhu, L. et al., “Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes”, *Cell Metabolism*, 2020, vol. 31, no. 6, pp 1068-1077 < <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021> >.

⁴⁹ Marazuela, M. et al., “Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic”, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020, vol. 21, no. 4, pp 495-507 < <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09569-2> >. ⁵⁰ Politico, Global Translations - “A future coronavirus vaccine may not protect all at-risk populations”, 2020 < <https://www.politico.com/news/2020/08/21/a-future-coronavirus-vaccine-may-have-a-weight-problem-399736> >.

⁵¹ The Royal College of Physicians, News “RCP calls for obesity to be recognised as a disease”, 2019 < <https://www.rcplondon.ac.uk/news/rcp-calls-obesity-be-recognised-disease> >.

⁵² European Parliament, Motion for a Resolution on “obesity as a health problem and a chronic disorder”, 26 May 2016 < https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-8-2016-0681_EN.html >.

⁵³ Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Draft Report “Compromise Amendments 1- 10” 2020/0102(COD) < https://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2014_2019/plmrep/COMMITTEES/ENVI/DV/2020/10-12/1209604_CA_EN.pdf >.

⁵⁴ Chamber of Deputies of the Italian Parliament, Motion on “the problem of obesity”, 6 November 2019 < <http://www.infoparlamento.it/tematiche/interrogazioni-interpellanze-risoluzioni-mozioni/camera-dei-deputati100082-mozione-sul-problema-dellobesit> >.

⁵⁵ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Guideline “Diagnosis and treatment of obesity for adults and children”, 2008 < https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/obesitas-diagnostiek-en-behandeling-van-obesitas_0.pdf >.

⁵⁶ Editorial “Should we officially recognize obesity as a disease?”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017, vol. 5, no. 7, p 483 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30191-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30191-2) >.

⁵⁷ The EU’s Strategy on nutrition, overweight and obesity-related health issues < https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/policy/strategy_en >; in particular, the Commission’s White Paper COM(2007)279 final < https://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/documents/nutrition_wp_en.pdf >. ⁵⁸ The Food Labelling legislation < https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/labelling_legislation_en >; in particular, Regulation (EU) No 1169/2011 on the provision of food information to consumers < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02011R1169-20180101> >.

⁵⁹ The European Research Area (ERA) corona platform < <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/covid-19> >.

⁶⁰ Section “Rare endocrinological diseases”, *Orphanet Journal of Rare Diseases* < <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/sections/rare-endocrinological-diseases> >.

- ⁶¹ The European Registries for Rare Endocrine Conditions (EuRECa) < <https://eurreca.net/> >.
- ⁶² *Ibid*, Data Elements < <https://eurreca.net/data-elements> >. In addition, List of conditions, October 2020 < <https://eurreca.files.wordpress.com/2020/09/eurreca-core-registry-conditions-dictionary-v3.2.xlsx> >.
- ⁶³ Rare Disease UK, Report “Illuminating the Rare Reality”, 2019, Genetic Alliance UK < <https://www.raredisease.org.uk/wp-content/uploads/sites/7/2019/02/Illuminating-the-rare-reality-2019.pdf> >.
- ⁶⁴ EURORDIS, Fact sheet “About Rare Diseases” < <https://www.eurordis.org/about-rare-diseases> >. ⁶⁵ EURORDIS, Fact sheet “European Reference Networks (ERNs) for rare diseases” < <https://www.eurordis.org/european-reference-networks> >.
- ⁶⁶ The European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN) < <https://endo-ern.eu/> >.
- ⁶⁷ The European Reference Network on Rare Bone Diseases (ERN BOND) < <http://ernbond.eu/> >
- ⁶⁸ The European Reference Network for Hereditary Metabolic Diseases (MetabERN) < <https://metab.ern-net.eu/> >.
- ⁶⁹ The European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers (ERN EURACAN) < <https://euracan.ern-net.eu/> >.
- ⁷⁰ Somasundaram, N.P. et al., “The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System”, *Journal of the Endocrine Society*, 2020, vol. 4, no. 8, pp 1–22 < <https://dx.doi.org/10.1210%2Fjendso%2Fbvaa082> >.
- ⁷¹ Menzies, L. et al., “To shield or not to shield: the challenges of covid-19 for patients with rare disease, The BMJ Opinion, 2020 < <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/17/to-shield-or-not-to-shield-the-challenges-of-covid-19-for-patients-with-rare-disease/> >.
- ⁷² European Society of Endocrinology, Research “Rare Disease COVID-19 Task-force” < <https://www.es-e-hormones.org/research/rare-disease-covid-19-task-force/> >.
- ⁷³ The Seventh Framework Programme (FP7) < https://ec.europa.eu/growth/sectors/space/research/fp7_en >.
- ⁷⁴ The Horizon 2020 Programme < <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en> >.
- ⁷⁵ The EU4Health Programme < https://ec.europa.eu/health/funding/eu4health_en >.
- ⁷⁶ Regulation (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN> >; as part of the legal framework on Orphan designation < <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation> >.
- ⁷⁷ European Commission, Staff working document “Joint evaluation of Regulations (EC) No 1901/2006 and No 141/2000” SWD(2020)163 final < https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_sw_d_2020-163_part-1.pdf >.
- ⁷⁸ European Commission, Questions & Answers: Europe's Beating Cancer Plan: Let's strive for more < https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/QANDA_20_153 >.

- ⁷⁹ Hofmarcher, T. et al., “The cost of cancer in Europe 2018”, *European Journal of Cancer*, 2020, vol. 129, pp 41-49 < <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011> >.
- ⁸⁰ OECD, Publications “Health at a Glance: Europe 2020 - State of Health in the EU Cycle”, 2020 < <https://www.oecd.org/health/health-at-a-glance-europe-23056088.htm> >.
- ⁸¹ Prof. Van Custem, E., “NeuroEndocrine Tumors: Diagnostic and therapeutic challenges” presented at the ESMO 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2012 < https://www.esmo.org/content/download/8584/174877/file/ESMO-Epidemiology-classification-and-clinical-presentation-of-NETs-A-European_Perspective.pdf >.
- ⁸² Heer, E et al. “Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population- based study.” *Lancet Glob Health*. 2020 Aug;8(8): e1027-e1037
- ⁸³ Sznol, M. et al., “Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management”, *Cancer Treatment Reviews*, 2017, vol. 58, pp 70–76 < <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.002> >.
- ⁸⁴ Skakkebaek, NE et al. “Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility”. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):55-97.
- ⁸⁵ Bellanger, M et al. “Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union”. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1256-66
- ⁸⁶ Ribeiro, C.M. et al., “Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis”, *BMJ Open*, 2020, vol. 10 < <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033509> >.
- ⁸⁷ Kahn, L.G. et al., “Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, vol. 8, no. 8, pp 703-718 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7) >.
- ⁸⁸ Yale Medicine, Fact sheet “Endocrine Cancer: Symptoms, Diagnosis and Treatment”, 2020 < <https://www.yalemedicine.org/conditions/endocrine-cancer/> >.
- ⁸⁹ Northwestern Medicine, Fact sheet “Endocrine Cancers”, 2020 < <https://www.cancer.northwestern.edu/types-of-cancer/endocrine/index.html> >.
- ⁹⁰ International Agency For Research on Cancer (WHO), The Thyroid Cancer Working Group < <https://epic.iarc.fr/research/cancerworkinggroups/thyroidcancer.php> >.
- ⁹¹ Kitahara, C.M. et al., “Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015)”, *Journal of the National Cancer Institute*, 2020, vol. 112, no. 8, pp 810-817 < <https://doi.org/10.1093/jnci/djz202> >.
- ⁹² Wiltshire, J.J. et al., “Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer”, *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 11, pp 1541-1552 < <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0100> >.
- ⁹³ Shen, C. et al., “Costs of Cancer Care for Elderly Patients with Neuroendocrine Tumors”, *PharmacoEconomics*, 2018, vol. 36, no. 8, pp 1005-1013 < <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0656-z> >.

⁹⁴ Fassnacht M et al. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 May;34(3):101434. doi: 10.1016/j.beem.2020.101434. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32622829.;

⁹⁵ Fassnacht M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884

⁹⁶ Gebauer, J. et al., "Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic

Review", *Endocrine Reviews*, 2019, vol. 40, no. 3, pp 711-767 < <https://doi.org/10.1210/er.2018-00092>

>. ⁹⁷ Ferrari, S.M. et al., "Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies", *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 10, p 2560 < <https://doi.org/10.3390/ijms20102560> >.

⁹⁸ De Pergola, G. and Silvestris, F., "Obesity as a Major Risk Factor for Cancer", *Journal of Obesity*, 2013, no. 291546 < <https://doi.org/10.1155/2013/291546> >.

⁹⁹ Furer, A. et al., "Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2.3 million adolescents in Israel", *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, vol. 8, no. 3, pp 216-225 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30019-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30019-X) >.

¹⁰⁰ Berger, N.A., "Young Adult Cancer: Influence of the Obesity Pandemic", *Obesity*, 2018, vol. 26, no. 4, pp 641- 650 < <https://doi.org/10.1002/oby.22137> >.

¹⁰¹ Council, Recommendation (EC) No 2003/878 on Cancer Screening < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32003H0878> >.

¹⁰² Council Conclusions on Reducing the burden of cancer < http://www.eu2008.si/en/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO-cancer.pdf > ¹⁰³ The European Code Against Cancer < <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/> >.

¹⁰⁴ European Guidelines for quality assurance in breast cancer (< <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7945bf8d-fa10-4e88-a781-9a7c36cf3411> >), in colorectal cancer (< <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ef52d8-8786-4ac4-9f91-4da2261ee535/language-en/format-PDF/source-search> >), and in cervical cancer (< <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f6d9b1fb-6404-49f2-a4ae-8763ee8b0c52/language-en/format-PDF/source-search> >) screening. ¹⁰⁵ The Endocrine Society and IPEN, Report "Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)", 2014 < https://www.endocrine.org/-/media/endsociety/files/advocacy-and-outreach/important_documents/introduction-to-endocrine-disrupting-chemicals.pdf >.

¹⁰⁶ National Institute of Environmental Health Sciences (NIH), Fact sheet "Endocrine Disruptors" < <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm> >.

¹⁰⁷ World Health Organization, Press Release "Effects of human exposure to hormone-disrupting chemicals examined in landmark UN report", 2013 < https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/en/#:~:text=EDCs%20can%20enter%20the%20environment,the%20air%2C%20and%20skin%20contact.> >.

- ¹⁰⁸ National Health Service (NHS), Questions raised over BPA plastics, 2010 < <https://www.nhs.uk/news/pregnancy-and-child/questions-raised-over-bpa-plastic/> >.
- ¹⁰⁹ Kelley, A.S. et al., “Early pregnancy exposure to endocrine disrupting chemical mixtures are associated with inflammatory changes in maternal and neonatal circulation”, *Scientific Reports*, 2019, Vol. 9, No. 5422 < <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41134-z> >.
- ¹¹⁰ Diamanti-Kandarakis, E. et al., “Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement”, *Endocrine Reviews*, 2009, vol. 30, pp 293–342 < <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002> >.
- ¹¹¹ Rodgers, K.M. et al., “Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms”, *Environmental Research*, 2018, vol.160, pp 152-182 < <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.045> >.
- ¹¹² Ding, N. et al., “Associations of Perfluoroalkyl Substances with Incident Natural Menopause: The Study of Women’s Health Across the Nation”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, vol. 105, no. 9, pp 3169–3182 < <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa303> >.
- ¹¹³ Apicella, M. et al., « COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, vol. 8, no. 9, pp 782–792 < [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2) >.
- ¹¹⁴ Endocrine Society, Press Release “Estimated Costs of Endocrine-Disrupting Chemical Exposure Exceed €150 Billion Annually in EU”, 2015 < <https://www.endocrine.org/news-and-advocacy/news-room/2015/estimated-costs-of-endocrine-disrupting-chemical-exposure-exceed-150-billion-annually-in-eu> >.
- ¹¹⁵ Kyrou, I. et al., *Clinical Problems Caused by Obesity*, 2018 on Endotext. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/> >.
- ¹¹⁵ European Commission, Communication ‘Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment’ COM(2020)667 < <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf> >.
- ¹¹⁶ Regulation (EC) No 1907/2006 on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) and establishing a European Chemicals Agency < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32006R1907> >.
- ¹¹⁷ Regulation (EU) No 2017/745 on Medical Devices < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745> >.
- ¹¹⁸ Commission Regulation (EU) 2018/605 amending Annex II to Regulation (EC) 1107/2009 by setting out scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties < <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32018R0605> >.
- ¹¹⁹ Commission Delegated Regulation (EU) 2017/2100 setting out scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties pursuant to Regulation (EU) No 528/2012 < https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_del/2017/2100/oj >.
- ¹²⁰ European Commission, Communication ‘Towards a comprehensive European Union framework on

endocrine disruptors' COM(2018)734 final <
<https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2018/EN/COM-2018-734-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF> >.

¹²¹ As part of its wider policy on Endocrine Disruptors (ED): the Consultation Strategy <
https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/food-farming-fisheries/key_policies/documents/20191120_ed_consultation_strategy.pdf > and the Roadmap of the Commission's approach to the Fitness Check < <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/2142-Fitness-Check-on-endocrine-disruptors> >.

¹²² European Commission's policy on Endocrine Disruptors (ED) < https://ec.europa.eu/info/policies/endocrine-disruptors_en >.

¹²³ Public consultation in the context of a Fitness Check of the EU legislation with regard to Endocrine Disruptors < <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/2142-Fitness-Check-on-endocrine-disruptors/public-consultation> >.