Promjene hematoloških parametara kod bolesnika s Cushingovim sindromom

Darapi, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:182798

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Darapi

Promjene hematoloških parametara kod bolesnika s Cushingovim sindromom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Darka Kaštelana i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Kratice

ACTH – adenokortikotropni hormon

AS – aritmetička sredina

CB – Cushingova bolest

CRH – hormon koji oslobađa kortikotropin (engl. *corticotropin-releasing hormone*)

CS – Cushingov sindrom

CT – kompjutorizirana tomografija

DST – deksametazonski test (engl. *dexamethasone suppression test*)

E – broj eritrocita

Eoz – broj eozinofila

Hb – koncentracija hemoglobina

L – broj leukocita

MRI – magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*)

Ne – broj neutrofila

SD – standardna devijacija

Tr – broj trombocita

UFC – slobodni kortizol u mokraći (engl. *urinary free cortisol*)

Sadržaj

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod 1

3.1 Cushingov sindrom 1

3.2 Hematološki parametri u CS 4

4. Hipoteze 8

5. Ciljevi rada 9

5.1. Glavni ciljevi 9

5.2. Sporedni ciljevi 9

6. Ispitanici i metode 10

6.1. Ispitanici 10

6.2. Statističke metode 11

7. Rezultati 12

7.1. Analiza hematoloških parametara kod žena s CS 12

7.2. Analiza hematoloških parametara kod muškaraca s CS 13

7.3. Hematološki parametri u ACTH ovisnom i ACTH neovisnom CS 14

7.3. Povezanost hematoloških parametara s koncentracijom androgenih hormona .. 16

7.4. Povezanost hematoloških parametara i trajanja CS 17

8. Rasprava 18

9. Zaključak 20

10. Zahvale 21

11. Literatura 22

12. Životopis 26

1. Sažetak

Dora Darapi

Promjene hematoloških parametara kod bolesnika s Cushingovim sindromom

Cushingov sindrom (CS) je skup različitih simptoma i znakova nastalih uslijed izloženosti organa i tkiva suvišku glukokortikoidnih hormona. Endogeni CS se prema uzroku nastanka može podijeliti u dvije skupine: o ACTH ovisan i o ACTH neovisan CS. Kod ACTH ovisnog CS porijeklo prekomjernog lučenja glukokortikoida najčešće je kortikotropni adenom hipofize i tada govorimo o Cushingovoj bolesti. ACTH neovisni CS najčešće nastaje zbog adenoma ili karcinoma nadbubrežne žlijezde.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja bila je usporedba hematoloških parametara pacijenata oboljelih od CS s parametrima pacijenata iz kontrolne skupine. U istraživanju su analizirani hematološki parametri 55 pacijenata s endogenim CS (46 žena i 9 muškaraca), liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od svibnja 2011. do ožujka 2018. U kontrolnu skupinu su uključeni pacijenti liječeni zbog tumora hipofize ili nadbubrežne žlijezde na istom Zavodu. Kriteriji pri izboru kontrola bili su: odsutnost poremećaja u osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i odsutnost poremećaja razine androgena.

Žene s CS imale su statistički značajno više vrijednosti E i Hb od žena u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Muškarci s CS imali su niže vrijednosti E i Hb u odnosu na muškarce u kontrolnoj skupini, iako navedena razlika nije bila statistički značajna. Različite promjene vrijednosti E i Hb između spolova vjerojatno se pojavljuju zbog inhibitornog učinka glukokortikoida na gonadotropine i posljedičnog hipogonadizma u muškaraca. Vrijednosti L i Ne bile su statistički značajno više u CS kod oba spola, u usporedbi s kontrolnim skupinama. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je povišena koncentracija glukokortikoida povezana s većim brojem leukocita dok se učinak na broj eritrocita razlikuje ovisno o spolu.

Ključne riječi: Cushingov sindrom, hematološki parametri, spol

2. Summary

Dora Darapi

Changes in haemathological parameters in patients with Cushing's syndrome

Cushing's syndrome(CS) is a collection of signs and symptoms that develop as a result of high glucocorticoid levels in the body. The endogenous CS can be divided into two groups according to the cause of it's occurrence: ACTH dependent and ACTH independent CS. Pituitary corticotroph adenoma is the most common cause of ACTH dependent CS. In this case the disorder is called Cushing's disease. ACTH independent CS is most commonly caused by adrenocortical adenoma or adrenocortical carcinoma.

The aim of this retrospective study was to compare haematological parameters between patients with CS and control groups. The study included 55 patients (46 woman and 9 men) with endogenous CS treated between May 2011 and January 2018 at the Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University Hospital Centre Zagreb. Control groups consisted of subjects who were treated at the same Department for pituitary or adrenal gland tumors. Criteria for the choice of patients for the control groups were: absence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and normal androgen levels.

Female patients had higher values of E and Hb compared to women in the control group. This result was statistically significant ($p<0,05$). Men with CS had lower values of E and Hb compared to men in the control group, although this difference in male patients was not statistically significant. Different changes in E and Hb values between genders probably occur due to the inhibitory effect of glucocorticoids on gonadotropins and consequent hypogonadism in male patients. L and Ne values were higher in both women and men with CS compared to control groups. The result regarding L and Ne values was also statistically significant. This study showed that glucocorticoid excess is associated with high blood leukocyte count. Conversely, there is a gender difference in glucocorticoid effect on blood erythrocyte count.

Key words: Cushing's syndrome, haematological parameters, gender

3. Uvod

3.1 Cushingov sindrom

Cushingov sindrom (CS) je skup različitih simptoma i znakova nastalih uslijed izloženosti organa i tkiva suvišku glukokortikoidnih hormona. (1) Postavljanje dijagnoze, liječenje i praćenje oboljelih od ove bolesti kompleksan je i dugotrajan proces, kako zbog različitosti kliničkih prezentacija među oboljelima, tako i zbog više mogućih uzroka nastanka bolesti. CS je najčešće jatrogenog porijekla zbog široke terapijske primjene kortikosteroida u gotovo svim granama kliničke medicine. (2)

Endogeni CS je rijetka bolest. Prema uzroku nastanka može se podijeliti u dvije skupine: o adrenokortikotropnom hormonu (ACTH) ovisni (oko 80% CS) i o ACTH neovisni (oko 20% CS). (1, 2) Kod ACTH ovisnog CS porijeklo prekomjernog lučenja glukokortikoida najčešće je kortikotropni adenom hipofize i tada govorimo o Cushingovoj bolesti (CB). Incidencija CB je 1,2-2,4 slučaja na milijun stanovnika u godini. (3, 4) U vrlo rijetkim slučajevima suvišak glukokortikoida može nastati zbog ektopičnog lučenja ACTH ili hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH). ACTH neovisni CS najčešće nastaje zbog adenoma ili karcinoma nadbubrežne žlijezde. Incidencija adenoma nadbubrežne žlijezde je 0,6 slučaja na milijun stanovnika, a incidencija karcinoma 0,2 slučaja na milijun stanovnika u godini. (3) U vrlo rijetkim slučajevima ACTH neovisni CS može nastati zbog bilateralne makronodularne adrenalne hiperplazije, pigmentne nodularne adenokortikalne bolesti ili izolirane mikronodularne adrenokortikalne bolesti.

Prvi korak pri postavljanju dijagnoze endogenog CS je isključenje jatrogene primjene glukokortikoida kao uzroka bolesti. Nakon isključenja egzogenog CS, endogeni hiperkortizolizam je moguće potvrditi nekim od četiri preporučena laboratorijska testa: slobodni kortizol u mokraći (UFC), kortizol u uzorku sline u ponoć, kortizol u prekonoćnom deksametazonskom testu (DST) (1 mg deksametazona) ili dvodnevnom DST (2mg/dan). Dijagnoza endogenog CS može se sa sigurnošću postaviti kod patoloških rezultata laboratorijskih testova u pacijenata s višestrukim i progredirajućim simptomima

karakterističnim za CS, te u pacijenata s incidentalomom nadbubrežne žlijezde. (5) Pacijentima s nejasnom kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima na granici normalnog i patološkog potrebna je daljnja evaluacija.

Nakon dijagnoze CS potrebno je odrediti razinu ACTH kako bi se utvrdilo radi li se o ACTH neovisnom CS, odnosno patološkoj promjeni nadbubrežne žlijezde ili pak o ACTH ovisnom CS, odnosno tumoru koji luči ACTH. Vrijednosti ACTH manje od 2,2 pmol/L upućuju na patologiju nadbubrežne žlijezde, zbog čega se provodi kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MRI) nadbubrežne žlijezde. Vrijednosti ACTH veće od 4,4 pmol/L govore u prilog tome da pacijent ima tumor koji luči ACTH, a najčešće se radi o adenomu hipofize. Ukoliko se na MRI hipofize nađe tumor promjera većeg od 6 mm, potvrđena je dijagnoza CB. Kod tumora manjih od 6 mm u promjeru ili u slučaju kada se na MRI hipofize ne vidi patoloških promjena, pristupa se bilateralnom uzorkovanju donjih petroznih sinusa. Omjer razine ACTH u donjem petroznom sinusu i ACTH u perifernoj krvi veći od 2 govori u prilog dijagnozi CB. Sumnju na tumor s ektopičnim lučenjem ACTH pobuđuje negativan nalaz MRI hipofize uz izostanak gradijenta ACTH u uzorkovanju donjih petroznih sinusa. Ukoliko su vrijednosti ACTH između 2,2 i 4,4 pmol/L, u postavljanju dijagnoze može koristiti mjerenje koncentracije CRH. (6)

Klinička slika CS uključuje širok spektar simptoma i znakova. Pacijenti imaju karakterističan izgled – pretilost trupa uz tanke okrajine, okruglo i crveno lice, tanku i atrofičnu kožu uz pojavu ljubičastih strija na trbuhu, te masnih jastučića na vratu. Dugotrajni hiperkortizolizam može dovesti do pretilosti, arterijske hipertenzije, poremećene tolerancije glukoze, inzulinske rezistencije, dislipidemije, hiperkoagulabilnosti , proksimalne mišićne slabosti i osteoporoze. Oboljeli su slabije otporni na infekcije, često se javljaju mentalni poremećaji i kognitivne smetnje, a u žena može nastati hirzutizam te poremećaji menstrualnog ciklusa. (7) Unatoč mnogobrojnim i raznolikim simptomima i znakovima, postavljanje dijagnoze CS obično je dugotrajan proces. Od pojave simptoma i znakova bolesti do postavljanja dijagnoze prema različitim istraživanjima u više država Europe protekne 2-4 godine. (4, 8, 9) Razlog ovako dugotrajnom procesu može biti polagan nastanak simptoma, ali i visoka prevalencija najčešćih simptoma CS (pretilosti i hipertenzije) među općom populacijom. (8)

Nakon postavljanja dijagnoze CS i definiranja etiologije, pristupa se planiranju liječenja. Tijekom liječenja CS kliničari nastoje ostvariti nekoliko ciljeva: povratak normalne sekrecije glukokortikoida, poboljšanje kliničke slike, liječenje i prevenciju komorbiditeta i komplikacija te kao konačan cilj – dugotrajnu remisiju bolesti. (10) Prva linija liječenja je kirurška resekcija lezije koja uzrokuje hiperkortizolizam. Kod oboljelih od ACTH neovisnog CS pristupa se unilateralnoj ili bilateralnoj adrenalektomiji. ACTH ovisni CS liječi se resekcijom tumora koji luči ACTH. Najčešće se radi o adenomu hipofize zbog čega se provodi transsfenoidna selektivna adenomektomija. Ukoliko se radi o ektopičnom lučenju ACTH, pristupa se resekciji tumora koji uzrokuje hiperkortizolizam. Nakon kirurškog liječenja pacijentima je potrebno nadomjesno liječenje kortikosteroidima do oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Ukoliko nakon kirurškog liječenja ACTH ovisnog CS ne dođe do remisije bolesti (hiperkortizolizam perzistira), na raspolaganju stoji nekoliko terapijskih opcija druge linije: moguće je ponoviti transsfenoidnu operaciju hipofize, primijeniti radioterapiju, medikamentno liječenje inhibitorima steroidogeneze i lijekovima koji blokiraju kortikosteroidne receptore ili učiniti bilateralnu adrenalektomiju uz doživotno nadomjesno liječenje kortikosteroidima. (11)

3.2 Hematološki parametri u CS

Već desetljećima je poznato da glukokortikoidi imaju ulogu u regulaciji hematopoeze (12, 13). Danas se njihova uloga u hematopoezi pomnije istražuje, kako u eksperimentalnim istraživanjima s područja fiziologije, tako i u kliničkim istraživanjima u hematologiji i endokrinologiji. Budući da je CS rezultat suviška glukokortikoida u organizmu, ne iznenađuje činjenica da oboljeli imaju promijenjene hematološke parametre u odnosu na zdravu populaciju.

Najčešće se kod pacijenata može opaziti leukocitoza, prema nekim istraživanjima čak u 40% slučajeva. (14) Hiperkortizolizam u sklopu CS uzrokuje leukocitozu različitim mehanizmima: pojačanim otpuštanjem polimorfonukleara iz koštane srži u cirkulaciju, odgođenom apoptozom neutrofila te smanjenom transmigracijom stanica iz cirkulacije u tkiva. (14, 15) Kod oboljelih se također često može uočiti limfopenija, čime se objašnjava smanjena otpornost na infekcije. Glukokortikoidi uzrokuju limfopeniju uglavnom na račun supresije limfocita T genomskim mehanizmima (mijenjajući ekspresiju gena za proupalne i protuupalne čimbenike), kao i negenomskim (interakcijom s T-staničnim receptorom). (16)

Suvišak kortizola također uzrokuje promjene u koagulogramu oboljelih. Do prokoagulantnih promjena u krvi dolazi zbog povišenih koncentracija faktora zgrušavanja. (17, 18) Osim toga, može doći do povišenja razina čimbenika fibrinolize, čija je aktivacija vjerojatno sekundarna, uzrokovana povišenim faktorima zgrušavanja. Pacijenti oboljeli od CS zbog ovih promjena imaju povišen rizik za tromboemboliju. (18) O broju trombocita kod oboljelih od CS postoje kontradiktorni podaci. Prema nekim istraživanjima njihov je broj kod oboljelih povećan, ali postoje i istraživanja u kojima nije uočena razlika u broju trombocita u odnosu na kontrolnu skupinu. (19, 20)

Poznato je da glukokortikoidi imaju ulogu i u eritropoezi. In-vitro pokusima dokazano je da glukokortikoidi potiču i održavaju proliferaciju eritroidnih progenitornih stanica (21), dok je pokusima na miševima dokazano da imaju značajnu ulogu u brzoj proliferaciji eritroidnih progenitornih stanica u stresnim stanjima, poput hipoksije i krvarenja. (22) Glukokortikoidi također stimuliraju sekreciju eritropoetina i u suradnji s eritropoetinom stimuliraju progenitorne stanice. (23, 24) Stoga nije neobično da su pacijenti oboljeli od CS još od 30-tih godina 20. stoljeća kada je Harvey Cushing prvi put opisao bolest opisivani kao pletorični, dobro prokrvljene kože i sluznica. (25) Pletora kao manifestacija CS opisuje se i danas. U literaturi su čak opisani slučajevi u kojima je prva prezentacija bolesti bila upravo policitemija. (26) Unatrag nekoliko godina ova karakteristika kliničke slike CS ponovo je u fokusu istraživanja. Razlog tome je otkriće razlike u prezentaciji CS između spolova.

CS je češći kod žena u usporedbi s muškaracima, u omjeru 3:1. (1) Učestalost bolesti, međutim, nije jedina karakteristika prema kojoj se CS razlikuje među spolovima. Klinička slika bolesti obično je teža kod muškaraca, s više komplikacija i višom stopom specifičnog mortaliteta. Razliku u prezentaciji i težini CB među spolovima prva je opisala Giraldi 2003. U njenom istraživanju sudjelovalo je 280 pacijenata, među kojima su muškarci oboljeli od CB češće od žena imali osteoporozu, proksimalnu mišićnu slabost, ljubičaste strije na trbuhu i nefrolitijazu. (27) Nekoliko različitih autora u svojim je istraživanjima kasnije potvrdilo postojanje teže kliničke slike CB kod muškaraca. Njihova istraživanja su pokazala da muškarci češće imaju hipokalemiju, hiperkoagulabilno stanje, dislipidemiju, hipertenziju, oštećen metabolizam glukoze, masnu jetru i povišene jetrene enzime. (28 - 30) Osim teže kliničke slike i češćih komplikacija, kod muškaraca s CB tumori hipofize su obično veći nego kod žena, rekurencija bolesti je značajno učestalija (30), imaju lošije postoperativne ishode te im je češće potrebno uzorkovanje donjih petroznih sinusa za potvrdu dijagnoze. (27)

Uz sve navedene razlike između spolova u prezentaciji i uspješnosti liječenja CS, Ambrogio je 2014. opazio da su kod muškaraca oboljelih od CB parametri crvene krvne slike sniženi. U navedenom istraživanju sudjelovalo je 17 muškaraca čije su srednje vrijednosti Hb i E bile statistički značajno niže od normalnih. Za razliku od toga, srednje vrijednosti istih parametara kod žena koje su sudjelovale u istraživanju bile su unutar normalnih granica uz blagi trend prema višim vrijednostima. (31) Nakon Ambrogia je grupa istraživača iz Kine 2015. analizirala razlike između spolova u kliničkoj slici CB i biokemijskim parametrima. U njihovom istraživanju sudjelovalo je 13 muškaraca i 60 žena oboljelih od CB. Vrijednosti Hb bile su više kod muškaraca nego kod žena, odnosno unutar normalnih raspona, što je suprotno rezultatima objavljenim u prijašnjem istraživanju. (29) Kontradiktorni rezultati navedenih istraživanja mogli bi se objasniti različitim razinama testosterona kod muškaraca u ova dva istraživanja. U prvom je istraživanju većina muškaraca imala snižene koncentracije testosterona te je pronađena statistički značajna korelacija između razine testosterona i E. (31) U drugom istraživanju, provedenom u Kini, svi su muškarci imali koncentraciju testosterona unutar normalnog raspona. (29) Razlika u razini testosterona objašnjava različite rezultate parametara crvene krvne slike jer testosteron ima ulogu u regulaciji eritropoeze. Njegova uloga je dokazana u više istraživanja u kojima su analizirane koncentracije hemoglobina i veličine hematokrita kod pacijenata s hipogonadizmom prije početka i za vrijeme provođenja nadomjesne terapije testosteronom. Za vrijeme provođenja nadomjesne terapije, pacijenti su imali značajno više vrijednosti hemoglobina i hematokrita u odnosu na stanje prije početka terapije. (32, 33) Vjerojatni mehanizmi pozitivnog djelovanja testosterona na eritropoezu uključuju stimulaciju sekrecije eritropoetina, poboljšanje utilizacije željeza i sniženje razine hepcidina. (34)

Za razliku od kontradiktornih podataka o parametrima crvene krvne slike kod muškaraca oboljelih od CB, u svim istraživanjima žene su imale normalne ili visoko normalne vrijednosti Hb i E. (29, 31) Ovakva razlika među spolovima mogla bi se objasniti činjenicom da kod žena nadbubrežna žlijezda pridonosi mnogo više produkciji androgena u odnosu na muškarce kod kojih glavnu ulogu u sintezi androgena imaju gonade. Budući da glukokortikoidi djeluju inhibitorno na gonadotropine (35), njihov suvišak može smanjiti sintezu androgena kod muškaraca. Kod žena ovakav utjecaj glukokortikoida na

koncentraciju androgena izostaje, budući da je uloga gonada u sintezi androgena kod žena mnogo manja. Čini se da kod muškaraca prevladava negativan učinak hipogonadizma na eritropoezu, a kod žena pozitivan učinak glukokortikoida na eritropoezu. Uz glukokortikoide, pozitivan učinak na eritropoezu kod žena može imati i povišena koncentracija ACTH u CB jer ACTH potiče sintezu androgena u nadbubrežnoj žlijezdi. (35)

Razlike između spolova u prezentaciji CS u budućim će se istraživanjima vjerojatno dodatno razjasniti, osobito razlike u hematološkim parametrima, s obzirom na kontradiktorne rezultate studija o statusu hematoloških parametara u muškaraca.

4. Hipoteze

1. Žene koje boluju od endogenog CS imaju više vrijednosti E i Hb u usporedbi s pacijenticama u kontrolnoj skupini.

2. Muškarci koji boluju od endogenog CS imaju niže vrijednosti E i Hb u usporedbi s pacijentima u kontrolnoj skupini.

3. Muškarci i žene koji boluju od CS imaju više vrijednosti L u usporedbi s pacijentima u kontrolnoj skupini.

5. Ciljevi rada

5.1. Glavni ciljevi

1. Utvrditi postoji li razlika u vrijednostima E i Hb između žena s CS i pacijentica u kontrolnoj skupini.
2. Utvrditi postoji li razlika u vrijednostima E i Hb kod muškaraca s CS i pacijenata u kontrolnoj skupini.
3. Utvrditi postoji li razlika u vrijednosti L između oboljelih od CS i pacijenata u kontrolnoj skupini.

5.2. Sporedni ciljevi

1. Utvrditi postoji li razlika u vrijednostima Ne, Eoz i Tr između oboljelih od CS i kontrola.
2. Utvrditi je li razlika u analiziranim parametrima veća kod ACTH ovisnog CS u usporedbi s kontrolama ili ACTH neovisnog CS u usporedbi s kontrolama.
3. Utvrditi postoji li poveznica između hematoloških parametara kod muškaraca i žena s CS i koncentracije (povišene ili snižene) androgenih hormona.
4. Utvrditi postoji li povezanost izmeđ hematoloških parametara i postojanja bolesti štitnjače kod oboljelih od CS.
5. Utvrditi postoji li povezanost između hematoloških parametara i duljine trajanja simptoma CS.

6. Ispitanici i metode

6.1. Ispitanici

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirani su hematološki parametri 55 pacijenata s endogenim CS (46 žena i 9 muškaraca), liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od svibnja 2011. do ožujka 2018. Dijagnoza CS postavljena je u skladu s preporučenim dijagnostičkim postupkom. (5) Iz istraživanja su isključeni pacijenti s anamnezom hematološke bolesti, ili neke druge bolesti koja može uzrokovati povremena ili trajna krvarenja (peptički ulkus, polipi crijeva, ginekološki poremećaji). Unutar navedene skupine od 55 ispitanika, 33 pacijenta su imala ACTH ovisni CS (27 žena i 6 muškaraca), a 22 pacijenta ACTH neovisni CS (19 žena i 3 muškarca). Prosječna vrijednost dobi ispitanika bila je 46±14 godina, a medijan dobi 47 (22-73) godina. Prikupljeni su antropometrijski podaci, hormonski status, podaci o hematološkim parametrima i trajanju simptoma. Navedeni parametri uspoređeni su s istim parametrima pacijenata u kontrolnoj skupini. Skupinu kontrola činili su pacijenti liječeni zbog tumora hipofize ili nadbubrežne žlijezde na istom Zavodu. Važan kriterij pri izboru kontrola bila je odsutnost poremećaja u osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, te odsutnost poremećaja razine androgena. U skupinu kontrola uvrštena su 33 pacijenta liječena zbog tumora hipofize (27 žena i 6 muškaraca), od kojih su 31 liječeni zbog nefunkcionalnog tumora hipofize, 1 zbog prolaktinoma i 1 zbog somatotropinoma. U kontrole su također uključena 23 pacijenta liječena zbog tumora nadbubrežne žlijezde (19 žena i 4 muškarca), od čega 19 pacijenata liječenih zbog nefunkcionalnih tumora i 3 zbog feokromocitoma. Prosječna vrijednost dobi ispitanika u skupini kontrola bila je 53±12 godine, a medijan dobi 54 (25-79) godine.

Svi podaci prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije iz bolničke baze podataka Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

6.2. Statističke metode

Za usporedbu hematoloških parametara između žena oboljelih od CS i žena u kontrolnoj skupini korišten je t-test, osim za usporedbu vrijednosti Eoz gdje je korišten Mann-Whitney U test jer distribucija vrijednosti Eoz kod žena nije bila pravilna. U analizi razlike hematoloških parametara između dviju skupina muškaraca korišten je Kolmogorov-Smirnov Z test zbog malog broja ispitanika. Analiza varijance i Scheffe post hoc test korišteni su kako bi se utvrdilo je li razlika u analiziranim parametrima veća između ACTH ovisnog CS i kontrola ili između ACTH neovisnog CS i kontrola. Analiza varijance je također provedena kako bi se utvrdilo postoji li povezanost između vrijednosti hematoloških parametara i patološke koncentracije androgena. Postojanje korelacije između hematoloških parametara i postojanja bolesti štitnjače testirano je point-biserijalnim koeficijentima korelacije. Povezanost hematoloških parametara i trajanja simptoma CS testirana je Pearsonovim koeficijentima korelacije.

7. Rezultati

7.1. Analiza hematoloških parametara kod žena s CS

U Tablici 1. prikazana je razlika između aritmetičkih sredina (AS) vrijednosti analiziranih hematoloških parametara. Pacijentice s CS imale su statistički značajno više vrijednosti E i Hb u usporedbi s pacijenticama iz kontrolne skupine ($p<0,05$).

Žene oboljele od CS također su imale statistički značajno više vrijednosti L i Ne od pacijentica u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Zbog nepotpune medicinske dokumentacije, pri usporedbi vrijednosti Ne, skupinu oboljelih od CS činile su 43 pacijentice, a kontrolnu skupinu 35 pacijentica.

Usporedbom AS vrijednosti Tr između žena oboljelih od CS i pacijentica u skupini kontrola nije bila uočena statistički značajna razlika.

Tablica 1. Usporedba hematoloških parametara kod žena s CS

	Skupina	N	AS	SD	p
E ($x10^{12}$/L)	CS	46	4,67	0,45	0,012
	Kontrola	46	4,46	0,35	
Hb (g/L)	CS	46	140,35	13,95	0,002
	Kontrola	46	132,17	10,26	
L ($x10^9$/L)	CS	46	9,57	2,52	<0,001
	Kontrola	46	6,75	1,87	
Ne ($x10^9$/L)	CS	43	7,11	2,28	<0,001
	Kontrola	35	4,07	1,51	
Tr ($x10^9$/L)	CS	46	262,30	63,70	0,414
	Kontrola	46	251,72	59,89	

U Tablici 2. prikazana je usporedba vrijednosti Eoz između žena oboljelih od CS i žena iz kontrolne skupine. Podaci o vrijednostima Eoz bili su dostupni samo za 32 pacijentice s CS i 33 žene iz kontrolne skupine. Pacijentice oboljele od CS imale su statistički značajno nižu vrijednost Eoz od žena iz kontrolne skupine ($p<0,05$).

Tablica 2. Usporedba vrijednosti Eoz kod žena s CS

	Skupina	N	AS ranga	Mann-Whitney U	Z	p
Eoz ($x10^9/L$)	CS	32	27,81	362	2,18	0,029
	Kontrola	33	38,03			

7.2. Analiza hematoloških parametara kod muškaraca s CS

Tablica 3. prikazuje usporedbu vrijednosti analiziranih hematoloških parametara između muškaraca oboljelih od CS i muškaraca iz kontrolne skupine. Vrijednosti parametara E i Hb bile su manje kod muškaraca oboljelih od CS, međutim rezultat nije bio statistički značajan ($p=0,52$).

Vrijednosti L i Ne bile su statistički značajno više u muškaraca oboljelih od CS u usporedbi s muškarcima u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Zbog nepotpune medicinske dokumentacije, podaci o Ne bili su dostupni samo za 7 muškaraca s CS i 6 muškaraca iz kontrolne skupine, a podaci o L za sve muškarce s CS i 9 muškaraca iz kontrolne skupine.

Podaci o Eoz bili su dostupni za 3 muškarca s CS i 6 muškaraca iz kontrolne skupine. Vrijednosti Eoz nisu se značajno razlikovale ($p=0,286$) između ove dvije skupine muškaraca.

Podaci o Tr bili su dostupni za 8 muškaraca s CS te za sve muškarce u kontrolnoj skupini. Vrijednosti Tr se također nisu razlikovale između ove dvije skupine ($p=0,974$).

Tablica 3. Usporedba hematoloških parametara kod muškaraca s CS

	Skupina	N	Srednji rang	Kolmogorov-Smirnov	p
E ($x10^{12}$/L)	CS	9	9,06	0,75	0,52
	Kontrola	10	10,85		
Hb (g/L)	CS	9	9,56	0,53	0,85
	Kontrola	10	10,40		
L ($x10^9$/L)	CS	9	12,33	1,41	0,034
	Kontrola	9	6,67		
Ne ($x10^9$/L)	CS	7	9,29	1,28	0,038
	Kontrola	6	4,33		
Eoz ($x10^9$/L)	CS	3	3,33	0,94	0,286
	Kontrola	6	5,83		
Tr ($x10^9$/L)	CS	8	9,56	0,42	0,974
	Kontrola	10	9,45		

7.3. Hematološki parametri u ACTH ovisnom i ACTH neovisnom CS

Kako bi se otkrilo je li razlika u hematološkim parametrima između oboljelih od CS i kontrola različita za ACTH ovisni odnosno ACTH neovisni CS provedena je analiza varijance. Budući da je uzorak muškaraca bio malen i opažene razlike u E i Hb bez statističke značajnosti, ova je analiza provedena samo na uzorku žena.

Analizom varijance uspoređene su vrijednosti E i Hb između 3 skupine žena: oboljele od ACTH ovisnog CS, oboljele od ACTH neovisnog CS i kontrolna skupina. Utvrđeno je da se za parametar E skupine međusobno nisu razlikovale statistički značajno (uz 5% rizika), ali je postojao trend viših vrijednosti E u skupinama ACTH ovisnog kao i ACTH neovisnog CS u odnosu na kontrolnu skupinu. Za parametar Hb se statistički značajno razlikovala samo grupa s ACTH ovisnim CS od kontrolne grupe.

Tablica 4. Vrijednosti E i Hb u ACTH+ i ACTH- CS

	Skupina	N	AS	F	p
E ($x10^{12}$/L)	ACTH +	27	4,67	3,26	0,043
	ACTH -	19	4,68		
	Kontrole	46	4,46		
Hb (g/L)	ACTH +	27	142,93	6,71	0,002
	ACTH -	19	136,68		
	Kontrole	46	132,17		

Budući da su za L i Ne opaženi slični trendovi kod oba spola, analiza varijance je provedena na uzorku žena i muškaraca zajedno.

Analizom varijance uspoređene su vrijednosti L i Ne između 3 skupine ispitanika: oboljeli od ACTH ovisnog CS, oboljeli od ACTH neovisnog CS i kontrolna skupina. Utvrđeno je da se za L kontrolna grupa statistički značajno razlikovala od obje grupe s CS, dok se grupe s CS međusobno nisu razlikovale značajno. Za Ne su se sve grupe međusobno statistički značajno razlikovale, pri čemu su više AS za Ne opažene u skupini pacijenata s ACTH neovisnim CS.

Tablica 5. Vrijednosti L i Ne u ACTH+ i ACTH- CS

	Skupina	N	AS	F	p
L ($x10^9$/L)	ACTH +	33	9,20	23,62	<0,001
	ACTH -	22	10,15		
	Kontrole	55	6,82		
Ne ($x10^9$/L)	ACTH +	31	6,51	33,12	<0,001
	ACTH -	19	7,94		
	Kontrole	41	4,08		

7.3. Povezanost hematoloških parametara s koncentracijom androgenih hormona

Kako bi se utvrdila povezanost hematoloških parametara i snižene ili povišene koncentracije androgenih hormona u CS kod žena, provedena je analiza varijance. Podaci od razini androgena bili su dostupni za 28 žena s CS. Analizom su uspoređene vrijednosti E i Hb između tri skupine žena: pacijentica s normalnim, povišenim i sniženim koncentracijama androgenih hormona u krvi. Na temelju provedene analize nisu pronađene značajne razlike u vrijednostima E i Hb u ovisnosti o razini androgena.

Tablica 6. Hematološki parametri i androgeni kod žena s CS

		N	AS	F	p
E ($x10^{12}$/L)	Sniženi	10	4,79	2,88	0,075
	Normalni	6	4,36		
	Povišeni	12	4,84		
Hb (g/L)	Sniženi	10	142,6	1,78	0,190
	Normalni	6	132,5		
	Povišeni	12	145,6		

Utvrđivanje povezanosti hematoloških parametara i patološke koncentracije androgenih hormona u CS kod muškarca nije bilo moguće jer niti jedan od muških pacijenata čiji su podaci o razini androgena bili dostupni nije imao normalnu koncentraciju androgena, odnosno nije bilo referentne skupine potrebne za izračun.

7.4. Povezanost hematoloških parametara i trajanja CS

Kako bi se utvrdila povezanost vrijednosti hematoloških parametara i trajanja CS u mjesecima korišteni su Pearsonovi koeficijenti korelacije. Jedini parametar koji se pokazao statistički značajno pozitivno povezanim s trajanjem CS je vrijednost Eoz.

Tablica 7. Hematološki parametri i trajanje CS

	E (10^{12}/L)	**Hb** (g/L)	**L** (10^9/L)	**Ne** (10^9/L)	**Eoz** (10^9/L)	**Tr** (10^9/L)
TRAJANJE CS (mj.)	0,120	-0,080	0,189	0,143	0,709*	-0,041

8. Rasprava

Ovo istraživanje je provedeno kako bi se utvrdilo kakve promjene hematoloških parametara uzrokuje hiperkortizolizam kod oboljelih od CS. U tu svrhu uspoređivani su hematološki parametri pacijenata s CS i pacijenata bez poremećaja osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda liječenih na istom Zavodu zbog tumora hipofize ili nadbubrežne žlijezde.

Prema rezultatima, oboljeli od CS su imali statistički značajno više vrijednosti L u odnosu na kontrolnu skupinu što je u skladu s nalazima dosadašnjih istraživanja. (14, 31) Ispitanici oba spola su, osim značajno viših vrijednosti L, imali i značajno više vrijednosti Ne u odnosu na kontrolnu skupinu. Vrijednosti Eoz u žena s CS bile su statistički značajno niže u usporedbi sa ženama iz kontrolne skupine. U muškaraca s CS opažene su niže vrijednosti Eoz u odnosu na kontrole, iako razlika nije bila statistički značajna. Na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja, koja su pokazala niže razine Eoz za oba spola u CS (31), može se zaključiti da u ovom istraživanju trend nižih vrijednosti Eoz kod muškaraca s CS nije bio statistički značajan zbog malog uzorka ispitanika muškog spola.

Usporedbom vrijednosti E i Hb između oboljelih od CS i kontrolnih skupina utvrđena je razlika u vrijednostima navedenih parametara među spolovima. Kod žena s CS su navedeni parametri bili statistički značajno viši u usporedbi s kontrolnom skupinom žena, što je u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja. (31) Na temelju navedenih podataka može se zaključiti da kod žena s CS suvišak glukokortikoida ima značajno pozitivan utjecaj na eritropoezu. Zanimljivo je da su u ovom istraživanju značajnije povišenje Hb imale žene s ACTH ovisnim CS. Sinteza androgena kod žena puno više ovisi o ACTH, u odnosu na muškarace (35), što bi moglo objasniti opaženo povišenje u ACTH ovisnom CS. Ipak, u provedenom istraživanju nije bilo razlike u vrijednostima E i Hb kod žena s CS ovisno o koncentraciji androgena što je u skladu s prijašnjim istraživanjima u kojima također nije pronađena korelacija između vrijednosti E i androgena u žena. (31)

Muškarci s CS su imali niže prosječne vrijednosti E i Hb u odnosu na muškarce iz kontrolne skupine, no razlika nije bila statistički značajna što je moguće posljedica malog broja muškaraca uključenih u ispitivanje. Tome u prilog govore i rezultati koje je objavio Ambrogio 2014. (31) U njegovom istraživanju muškarci s CS (n=17) su imali statistički značajno snižene E i Hb u odnosu na skupinu zdravih pojedinaca, a broj eritrocita je korelirao s koncentracijom testosterona koja je u većine ispitanika bila snižena. U drugom istraživanju u koje su bili uključeni muškarci s CS i normalnom koncentracijom testosterona vrijednost Hb je bila jednaka onoj u kontrolnoj populaciji. (29) U ovom radu, zbog retrospektivnog dizajna provedenog istraživanja i nepotpune medicinske dokumentacije u bolničkoj bazi podataka, podaci o razini androgena su bili dostupni za samo 5 ispitanika od kojih su svi imali sniženu koncentraciju testosterona.

Kad se uzmu u obzir sve prednosti i nedostaci provedenog istraživanja, može se zaključiti da muškarci oboljeli od CS imaju snižene parametre crvene krvne slike, za razliku od žena kod kojih su oni blago povišeni. Razlog ove razlike među spolovima još uvijek nije potpuno jasan. Čini se da u muškaraca negativan učinak hipogonadizma na eritropoezu nadvladava pozitivan učinak glukokortikoida. Kod žena prevladava učinak glukokortikoida na eritropoezu jer inhibicija gonadotropina kod žena ne umanjuje značajno sintezu androgena.

Usporedbom vrijednosti Tr između oboljelih od CS i pacijenata u kontrolnoj skupini nije pronađena značajna razlika ni kod muškaraca ni kod žena. Dobiveni rezultati slični su onima iz literature, gdje neki istraživači nisu utvrdili nikakvu razliku u Tr između oboljelih od CB i zdravih pojedinaca, dok su u nekim istraživanjima izvijestili o višim vrijednostima Tr kod pacijenata s CS.

Hematološki parametri u CS promijenjeni su zbog utjecaja dugotrajnog hiperkortizolizma na hematopoezu. Neki hematološki parametri mijenjaju se i u ovisnosti o spolu, što ih čini još jednom karakteristikom CS koja se različito prezentira u muškaraca i žena. Muškarci generalno imaju težu kliničku sliku bolesti i više komplikacija, a prema rezultatima dosadašnjih istraživanja kao i istraživanja u sklopu ovog diplomskog rada, anemiju treba uzeti u obzir kao još jednu moguću nepovoljnu manifestaciju CS kod muškaraca.

9. Zaključak

Vrijednosti E i Hb su povišene kod žena oboljelih od CS, dok su vrijednosti tih parametara snižene kod muškaraca s CS. Razlike u vrijednostima E i Hb u CS između spolova vjerojatno se pojavljuju zbog inhibitornog učinka glukokortikoida na gonadotropine i posljedičnog hipogonadizma u muškaraca. Vrijednosti L i Ne povišene su i kod muškarca i kod žena oboljelih od CS.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Darku Kaštelanu na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima na potpori tijekom fakulteta.

11. Literatura

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1

2. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. In: Frontiers of hormone research. 2016;46:15-27. doi: 10.1159/000443861

3. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study 1. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):117–23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093

4. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Apr;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x

5. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May 1;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125

6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5593–602. doi: 10.1210/jc.2003-030871

7. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):311–26. doi: 10.1530/EJE-11-1095

8. Kreitschmann-Andermahr I, Psaras T, Tsiogka M, Starz D, Kleist B, Siegel S, et al. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients. Eur J Endocrinol. 2015 Mar;172(3):285–9. doi: 10.1530/EJE-14-0766

9. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep;165(3):383–

92. doi: 10.1530/EJE-11-0272

10. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev. 2015 Aug;36(4):385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048

11. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807–31. doi: 10.1210/jc.2015-1818

12. De La Balze Fa, Reifenstein Ec, Albright F. Differential Blood Counts In Certain Adrenal Cortical Disorders (Cushing's Syndrome, Addison's Disease And Panhypopituitarism). J Clin Endocrinol Metab. 1946 Apr 1;6(4):312–9. doi: 10.1210/jcem-6-4-312

13. Golde DW, Bersch N, Cline MJ. Potentiation of erythropoiesis in vitro by dexamethasone. J Clin Invest. 1976 Jan 1;57(1):57–62. doi: 10.1172/JCI108269

14. Masri-Iraqi H, Robenshtok E, Tzvetov G, Manistersky Y, Shimon I. Elevated white blood cell counts in Cushing's disease: association with hypercortisolism. Pituitary. 2014 Oct 28;17(5):436–40. doi: 10.1007/s11102-013-0522-0

15. Nakagawa M, Terashima T, D'yachkova Y, Bondy GP, Hogg JC, van Eeden SF. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2307–13.

16. Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. Trends Mol Med. 2007 Apr 1;13(4):158–63. doi: 10.1016/j.molmed.2007.02.001

17. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's Syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92(1):55–9. doi: 10.1159/000314349

18. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Giljevic Z, Solak M, et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and

fibrinolytic markers. Endocrine. 2009 Aug 21;36(1):70–4. doi: 10.1007/s12020-009-9186-y

19. Deutsch V, Lerner-Geva L, Reches A, Boyko V, Limor R, Grisaru D. Sustained Leukocyte Count during Rising Cortisol Level. Acta Haematol. 2007;118(2):73–6. doi: 10.1159/000103216

20. Sato T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Fujii Y, Shimada T, Umeda T. Changes of platelets, serum lactic dehydrogenase, gamma-glutamyltranspeptidase, choline esterase and creatine phosphokinase levels in patients with Cushing's syndrome. Tohoku J Exp Med. 1984 Feb;142(2):195–200. doi: 10.1620/tjem.142.195

21. Wessely O, Deiner EM, Beug H, von Lindern M. The glucocorticoid receptor is a key regulator of the decision between self-renewal and differentiation in erythroid progenitors. EMBO J. 1997 Jan 15;16(2):267–80. doi: 10.1093/emboj/16.2.267

22. Bauer A, Tronche F, Wessely O, Kellendonk C, Reichardt HM, Steinlein P, et al. The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis. Genes Dev. 1999 Nov 15;13(22):2996–3002. doi: 10.1101/gad.13.22.2996

23. Kelly JJ, Martin A, Whitworth JA. Role of erythropoietin in cortisol-induced hypertension. J Hum Hypertens. 2000 Mar;14(3):195–8.

24. Udupa KB, Crabtree HM, Lipschitz DA. In vitro culture of proerythroblasts: characterization of proliferative response to erythropoietin and steroids. Br J Haematol. 1986 Apr 1;62(4):705–14. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb04094.x

25. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Johns Hopkins Bull. 1932;50:137–95.

26. Dusek T, Kastelan D, Solak M, Basic Kinda S, Aganovic I, Korsic M. Polycythemia as the first manifestation of Cushing's disease. J Endocrinol Invest. 2008 Oct 27;31(10):940–940. doi: 10.1007/BF03346446

27. Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2003; doi: 10.1210/jc.2002-021518

28. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Mar 1;80(3):403–10. doi: 10.1111/cen.12299

29. Liu X, Zhu X, Zeng M, Zhuang Y, Zhou Y, Zhang Z, et al. Gender-Specific Differences in Clinical Profile and Biochemical Parameters in Patients with Cushing's Disease: A Single Center Experience. Int J Endocrinol. 2015;2015: 949620. doi: 10.1155/2015/949620

30. Huan C, Qu Y, Ren Z. Gender differences in presentation and outcome of patients with Cushing's disease in Han Chinese. Biomed Mater Eng. 2014 Jan 1;24(6):3439–46. doi: 10.3233/BME-141168

31. Ambrogio AG, De Martin M, Ascoli P, Cavagnini F, Giraldi FP. Gender-dependent changes in haematological parameters in patients with Cushing's disease before and after remission. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 4;170(3):393-400. doi: 10.1530/EJE-13-0824

32. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Nov;60(11):1451–7. doi: 10.1093/gerona/60.11.1451

33. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of Graded Doses of Testosterone on Erythropoiesis in Healthy Young and Older Men. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):914–9. doi: 10.1210/jc.2007-1692

34. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone Induces Erythrocytosis via Increased Erythropoietin and Suppressed Hepcidin: Evidence for a New Erythropoietin/Hemoglobin Set Point. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun 1;69(6):725–35. doi: 10.1093/gerona/glt154

35. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Production rates of testosterone in patients with cushing's syndrome. Metabolism. 2000 Feb 1;49(2):229–31. doi: 10.1016/S0026-0495(00)91429-X

12. Životopis

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Dora Darapi

Datum rođenja: 4.11.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

OBRAZOVANJE:

- 2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2009. – 2013. V. gimnazija, Zagreb
- 2008. – 2012. Srednja glazbena škola Vatroslava Lisinskog, Zagreb
- 2002. – 2008. Osnovna glazbena škola Ksavera Šandora Gjalskog, Zabok
- 2001. – 2009. Osnovna škola Matije Gupca, Gornja Stubica

VJEŠTINE:

- Aktivno znanje engleskog i njemačkog jezika

OSTALO:

- Edukator u sklopu projekta Pogled u sebe udruge CroMSIC (ak. god. 2018./2019.)
- Demonstrator na Katedri za anatomiju (ak. god. 2014./2015.)