

Razlike u parametrima metaboličkog sindroma između pacijenata s različitom etiologijom Cushingovog sindroma

Bešlić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:129360>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Bešlić

**Razlike u parametrima metaboličkog
sindroma između pacijenata s različitom
etiologijom Cushingovog sindroma**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACTH- adrenokortikotropni hormone

BMI- indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

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

CS- Cushingov sindrom

CT- kompjutorizirana tomografija

DM- diabetes mellitus

FSH- folikulostimulirajući hormon

HDL- lipoprotein velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

LDL- lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

LH- luteinizirajući hormon

MR- magnetska rezonancija

RAAS- renin-angiotenzin-aldosteron sustav

VLDL- lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	i
2. SUMMARY	ii
3. Uvod.....	1
3.1. Klinička slika	2
3.2. Dijagnoza	4
3.3. Liječenje.....	5
3.4. Prognoza	8
4. Hipoteza	9
5. Ciljevi rada.....	10
6. Ispitanici i metode.....	11
6.1. Ispitanici.....	11
6.2. Metode	11
6.2.1. Statistička obrada podataka	12
7. Rezultati	13
8. Rasprava.....	17
9. Zaključak.....	18
10. Zahvale.....	20
11. Literatura.....	21
12. Životopis	25

1. SAŽETAK

Razlike u parametrima metaboličkog sindroma između pacijenata s različitom etiologijom Cushingovog sindroma

Petra Bešlić

Cushingov sindrom (CS) je poremećaj koji nastaje kao posljedica kronične izloženosti prekomjernim razinama endogenih ili egzogenih glukokortikoida. Endogeni Cushingov sindrom s obzirom na etiologiju možemo podijeliti na ACTH-ovisni i ACTH-neovisni CS. Najčešći uzrok ACTH-ovisnog CS je kortikotropni adenom hipofize (Cushingova bolest), dok je najčešći uzrok ACTH-neovisnog oblika CS adenom ili karcinom nadbubrežne žlijezde.

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti parametre metaboličkog sindroma (hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija) i učestalost korištenja statina između pacijenata s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim CS. Analizirani su parametri 53 pacijenta s endogenim CS (45 žena i 8 muškaraca raspona dobi 23-73 godine, prosječne dobi $44,3 \pm 14,6$ godine), liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od svibnja 2011. do ožujka 2018. 32 pacijenta je imalo dijagnozu ACTH-ovisnog CS, a ostali pacijenti (21) su imali ACTH-neovisni oblik CS.

Rezultati su pokazali veću učestalost hipertenzije u pacijenata ACTH-neovisnim CS (90%) u odnosu na pacijente s ACTH-ovisnim oblikom CS (71%) iako navedena razlika nije bila statistički značajna. Također nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti DM, hiperlipidemije i korištenja statina između obje skupine pacijenata.

Statističkom analizom parametara (DM i hipertenzija) između muškaraca i žena neovisno o etiologiji CS se isto tako nije mogla naći nikakva značajna razlika, iako brojne studije pokazuju češće komplikacije kod muškaraca pa tako naše rezultate možemo pripisati manjem broju ispitanika.

Ključne riječi: Cushingov sindrom, ACTH, hipertenzija, diabetes mellitus, statini, hiperlipidemija

2. SUMMARY

Differences in metabolic syndrome parameters between patients with different etiology of Cushing's syndrome

Petra Bešlić

Cushing's syndrome (CS) is a disorder that is a result of chronic exposure to excessive levels of endogenous or exogenous glucocorticoids. Endogenous Cushing's syndrome by etiology can be divided into ACTH-dependent CS and ACTH-independent CS. The most common cause of ACTH-dependent CS is corticotrophic pituitary adenoma (Cushing's disease), while the most common cause of AC-independent form of CS is an adenoma or adrenal carcinoma.

The aim of this study was to compare the parameters of the metabolic syndrome (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia) and the frequency of statin use between patients with ACTH- and ACTH-dependent CS. The parameters of 53 patients with endogenous CS (45 women and 8 men aged 23-73 years, mean age 44.3 ± 14.6 years), treated at the Department of Endocrinology of the Clinic for Internal Medicine of the Clinical Hospital Center Zagreb in the period from May 2011 to March 2018, were analyzed. 32 patients were diagnosed with ACTH-dependent CS, and the remaining patients (21) had an ACTH-independent form of CS.

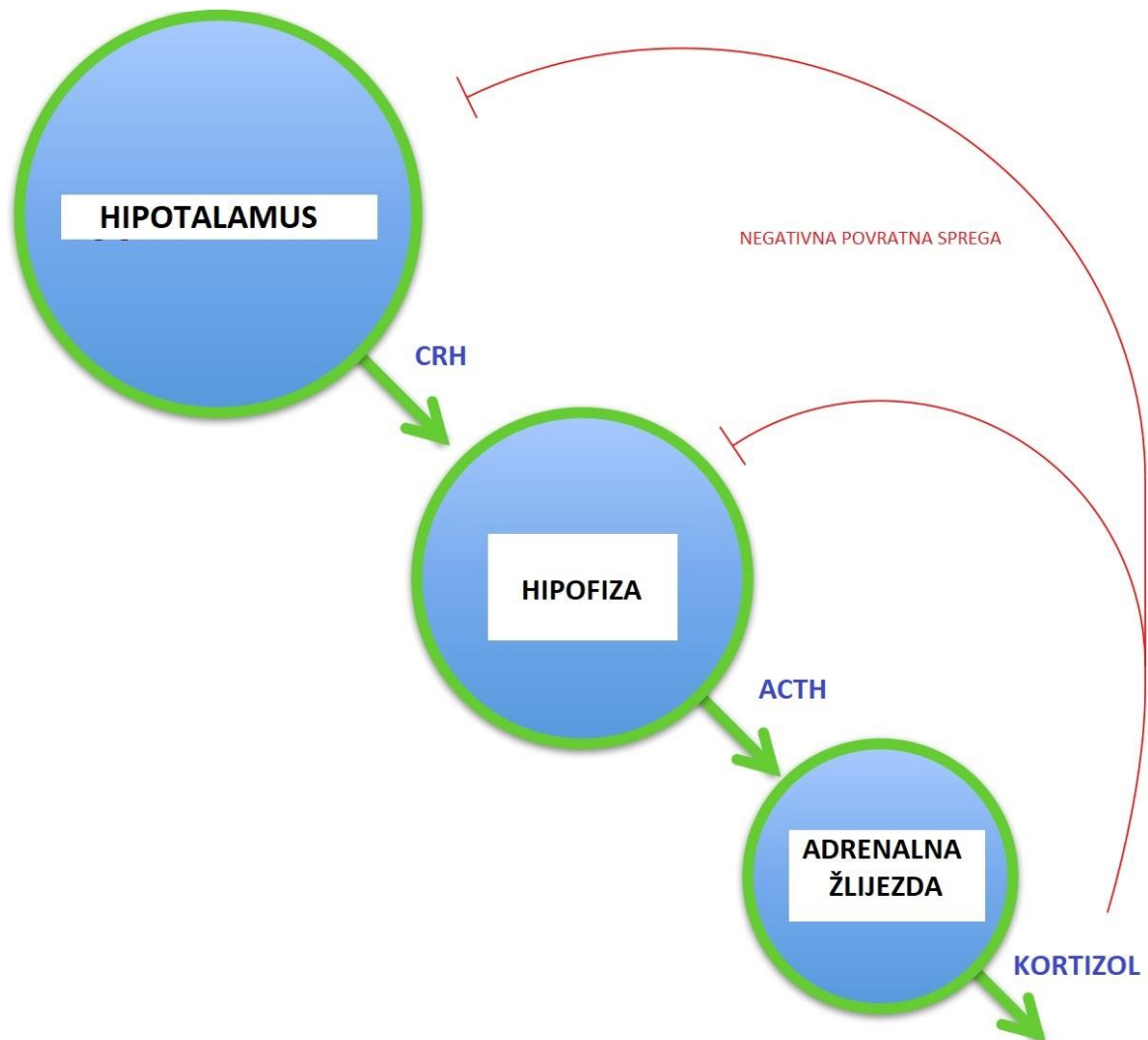
The results showed a higher incidence of hypertension in patients with ACTH-independent CS (90%) compared with patients with ACTH-dependent CS (71%), although this difference was not statistically significant. There were also no statistically significant differences in the incidence of DM, hyperlipidemia, and the use of statins between patient groups.

Statistical analysis of parameters (DM and hypertension) between men and women regardless of the etiology of CS also found no significant difference, although numerous studies show more frequent complications in men, so our results can be attributed to a smaller number of subjects.

Keywords: Cushing's syndrome, ACTH, hypertension, diabetes mellitus, statins, hyperlipidemia

3. UVOD

Cushingov sindrom je poremećaj koji nastaje kao posljedica kronične izloženosti prekomjernim razinama endogenih ili egzogenih glukokortikoida. Glukokortikoidi se izlučuju iz *zone fasciculata* nadbubrežne žlijezde na poticaj adrenokortikotropnog hormona iz hipofize.



Slika 1 Prikaz hipotalamusno-hipofizne-nadbubrežne osi (dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HPA_Axis_Diagram_\(Brian_M_Sweis_2012\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HPA_Axis_Diagram_(Brian_M_Sweis_2012).png), pristupljeno 09.lipnja 2020., autor: BrianMSweis).

Endogeni Cushingov sindrom možemo podijeliti u dvije skupine: ACTH-ovisni (80%) i ACTH-neovisni oblik (20%) (1). Najčešći uzroci ACTH-ovisnog Cushingovog sindroma su Cushingova bolest, ektopični ACTH sindrom kao posljedica tumora koji luče ACTH (bronhalni karcinoid, sitnostanični karcinom pluća, medularni karcinom štitnjače), ektopični CRH sindrom te egzogeni unos ACTH. Karakteriziraju ga visoke koncentracije ACTH u krvi koji stimulira sva tri sloja kore nadbubrežne žlijezde: *zona glomerulosa*, *zona fasciculata*, *zona reticularis*. Rezultat toga je bilateralna adrenokortikalna hiperplazija i hipertrofija nadbubrežne žlijezde te posljedično povećana razina glukokortikoida, a u manjem broju slučajeva i androgena u serumu (2). Cushingova bolest je uzrok 60-80% slučajeva endogenog Cushingovog sindroma, 5-10 puta se češće javlja u žena, obično između 25 i 40 godina. To su uglavnom intraselarni mikroadenomi čiji je promjer manji od 1cm (3,4,5).

Kod ACTH-neovisnog oblika Cushingovog sindroma koncentracije ACTH u plazmi su snižene jer postoji negativna povratna sprega zbog povišenih razina glukokortikoida. U najvećem broju slučajeva uzrok ovog stanja su adenom i karcinom nadbubrežne žlijezde, koji se 4 puta češće javljaju kod žena (2,3). Incidencija adenoma nadbubrežne žlijezde je 0,6/milijun godišnje i to najčešće oko 35. godine života, dok je incidencija karcinoma nadbubrežne žlijezde 0,2/milijun godišnje i ima bimodalnu dobnu distribuciju s vrškom pojavnosti u djetinjstvu i adolescenciji te kasnije u životu (6,7). Ostali, rjeđi uzroci ACTH-neovisnog oblika su bilateralna makronodularna hiperplazija, McCune-Albrightov sindrom i primarna pigmentirana nodularna adrenokortikalna bolest (2). Tu treba spomenuti i vanjsku primjenu glukokortikoida u brojnim kroničnim stanjima kao što su astma i reumatološke bolesti jer su njihove prekomjerne koncentracije najčešći uzrok egzogenog Cushingovog sindroma (2).

3.1. Klinička slika

Klinička prezentacija Cushingovog sindroma je raznovrsna. Uglavnom ovisi o trajanju izloženosti i razinama glukokortikoida u cirkulaciji (2). Klasični simptomi i znakovi Cushingovog sindroma su: povećana tjelesna težina s centripetalnom distribucijom masnog tkiva, nakupljanje masti u obrazima i *fossi temporalis* što daje izgled okruglastog, polumjesečastog lica (*moon face*) te u dorzocervikalnom (*buffalo hump*) i supraklavikularnom području (8,9). Rjeđe se masno tkivo može nakupljati u epiduralnom području i retroorbitalno te se očituje kao neurološki deficit odnosno egzoftalmus (10,11). Mišićna slabost je rezultat hipokalijemije koja nastaje zbog prateće aktivnosti mineralokortikoida (12). Osteoporoza se

javlja kod 50% odraslih pacijenata (13). Glukokortikoidi djeluju na osteoblaste (smanjena aktivnost i apoptoza), smanjuju mineralnu gustoću kosti i povećavaju rizik od fraktura (14,15). Tipične su kompresivne frakture kralježaka uslijed čega dolazi do smanjenja tjelesne visine i bolova u leđima (2). Kada su u pitanju promjene na koži i u potkožnom tkivu, treba reći da se dosta tih promjena ne vidi tako često u općoj populaciji te nam mogu biti putokaz u postavljanju same dijagnoze Cushingovog sindroma (12,8). Povišena razina kortizola u krvi se na koži očituje u obliku Liddlovog znaka odnosno stanjivanja kože na dorzumu šake što možemo usporediti s izgledom cigaretnog papira. Gotovo patognomoničan znak su crveno ljubičaste strije, veće od 1 cm u promjeru, tipično se nalaze na truhu (treba ih razlikovati od srebrnastih strija koje se pojave u trudnoći) iako se mogu pojaviti i na drugim mjestima kao što su bedra, dojke i ruke. Pletora nastaje zbog stanjene kože te gubitka potkožnog masnog tkiva na licu. Također se mogu javiti i hematomi na koži koji za razliku od strija nisu toliko specifični te se često krivo interpretiraju kao poremećaji koagulacije ili senilna purpura (2). Hiperpigmentacija kože se češće očituje kod ektopičnog Cushingovog sindroma nego kod Cushingove bolesti, a teški oblik hirsutizma i virilizacija uglavnom upućuju na karcinom nadbubrežne žlijezde (16). Hiperkortizolemija može suprimirati hipofizne hormone, a ovisno o razini kortizola u krvi, može doći do hipogonadotropnog hipogonadizma i to u oba spola (17,18). Glukokortikoidi suprimiraju pulsatilnost gonadotropin oslobađajućeg hormona, a potiču otpuštanje LH i FSH. U žena dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa te smanjenog libida u oba spola (2). U 30-40% bolesnika prisutan je diabetes mellitus (19). Pod utjecajem glukokortikoida stimulirano je glikogensko nakupljanje, pospješena je glukoneogeneza, inhibiran je ulazak glukoze u periferna tkiva, aktivira se lipoliza te ima blagi učinak na kontraregulatorne hormone, glukagon i kateholamine. Pretpostavlja se da bi 2-3% pretelih pacijenata s loše kontroliranim diabetes mellitusom mogli imati okultni Cushingov sindrom (20,21). Povišeni su ukupni kolesterol, trigliceridi i jetrena sinteza VLDL-a dok su razine HDL-a varijabilne (22). Etiologija hipertenzije u Cushingovom sindromu je multifaktorijalna. Nastaje zbog interakcije povišenih faktora koji reguliraju volumen plazme, perifernu vaskularnu rezistenciju i minutni volumen (23). Psihijatrijski simptomi kao što su insomnija, depresija, anksioznost i panični napadaji su prisutni u više od polovice oboljelih (24). Poremećen je i imunološki sustav te je postoji sklonost infekcijama, od kojih su najčešće bakterijske (25).

3.2. Dijagnoza

Rjeđi su slučajevi Cushingovog sindroma s klasičnom prezentacijom bolesti kada je dijagnozu moguće postaviti na osnovi anamneze i kliničkog pregleda. Uglavnom su kliničke dijagnoze nesigurne i dvosmislene jer je dosta simptoma (letargija, depresija, pretilost, hipertenzija, hirzutizam, menstrualni poremećaji) jako učestalo u općoj populaciji (2). U takvim slučajevima se orijentiramo na različite biokemijske pretrage. Prije svega, ključno je dokazati hiperkortizolemiju. Povećana razina kortizola u krvi u kombinaciji s poremećajima cirkadijalnog ritma sekrecije kortizola i odgovora hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osi su temeljna biokemijska obilježja Cushingovog sindroma (2). Testovi visoke osjetljivosti (noćna koncentracija kortizola u slini, mjerenje slobodnog kortizola u 24-satnom urinu, prekonoćni deksametazonski test (1 mg) ili dvodnevni deksametazonski test (4 mg)) se inicijalno koriste za blaže oblike, kako ih ne bi propustili, dok testove visoke specifičnosti koristimo za isključivanje lažno pozitivnih rezultata (2). Vanjski unos estrogena i neka medicinska stanja povećavaju razinu globulina koji veže kortizol i posljedično ukupnu razinu kortizola. Stoga se 4-6 tjedana prije pretraga prestaje sa zamjenskom hormonskom terapijom i oralnom hormonskom kontracepcijom (2). Mjerenje noćne koncentracije kortizola u slini precizno odražava razinu kortizola u plazmi jer u slini nema globulina koji veže kortizol. Ova pretraga ima brojne prednosti s obzirom na to da je jednostavan, neinvazivan postupak koji se može izvesti kod kuće i da je kortizol u slini na sobnoj temperaturi stabilan danima (2). Određivanje slobodnog kortizola u urinu je neinvazivni test koji se najčešće koristi u dijagnosticiranju Cushingovog sindroma. Deksametazon je sintetski glukokortikoid koji je 30 puta potentniji od kortizola te ima dulje djelovanje (2). Izvođenje ovog testa temelji se na spoznaji da vezivanje deksametazona za glukokortikoidni receptor u kortikotropnim stanicama inhibira lučenje ACTH iz hipofize, što dovodi do redukcije sekrecije kortizola i njegove koncentracije u serumu, slini kao i u 24h urinu. Predstavlja brzi *screening* za subklinički ili klinički Cushingov sindrom. Test se izvodi na način da se deksametazon u dozi od 1 mg uzima na usta između 23-24h te se drugi dan u 8h izvadi venska krv za određivanje koncentracije kortizola (uredna supresija ako je kortizol < 55 nmol/L) (28). Kada je postavljena dijagnoza Cushingovog sindroma, sljedeći korak je razlučiti radi li se o ACTH-ovisnu ili ACTH-neovisnu obliku mjerenjem razine ACTH u plazmi. Povišene vrijednosti ACTH (4-6 pmol/L) nalazimo u bolesnika s adenomom hipofize (vrijednosti blizu gornje granice) te u onih s ektopičnim izlučivanjem ACTH/CRH (vrijednosti mogu biti izrazito visoke)(2,29). Za razlikovanje hipofiznog i ektopičnog izvora još se mogu izvoditi sljedeće pretrage: dvodnevni deksametazonski test- 8mg, CRH-test, dezmpresin test.

Kod CRH-testa primjenjuje se CRH dobiven iz ovce i on u bolesnika s Cushingovom bolesti dovodi porasta ACTH i kortizola, a kod bolesnika s ektopičnim lučenjem tog porasta nema (29).

Također je poželjno napraviti i MR hipofize jer će se u više od polovice slučajeva naći tumorske promjene veće od 6mm te će dijagnoza Cushingove bolesti potvrđena. Ako su tumorske promjene na hipofizi promjera manjeg od 6mm ili se uopće ne nalaze, izvodi se bilateralno uzorkovanje donjih petroznih sinusa te se mjeri razina ACTH u donjem petroznom sinusu i u perifernoj venskoj krvi. Ako je omjer razina ACTH u donjem petroznom sinusu i ACTH u perifernoj krvi veći od 2, to upućuje na hipofizni izvor hormona. Ukoliko je ACTH manji od 2 pmol/L, u pitanju je ACTH neovisni oblik, i shodno tome rade se slikovne pretrage nadbubrežnih žlijezda, dok se kod srednjih razina ACTH radi CRH test (2,30).

CT je metoda izbora za mase veće od 1cm i omogućava procjenu kontralateralne žlijezde. U nekim slučajevima MR može biti koristan za razlikovanje lezija nadbubrežne žlijezde (31); T2 signal je manjeg intenziteta kod feokromocitoma, karcinoma, adenoma i normalnog tkiva (32). Tumori nadbubrežne žlijezde se tipično pojavljuju kako unilateralne mase s atrofičnom kontralateralnom žlijezdom (33). Lezije veće od 5cm u promjeru smatraju se zloćudnim sve dok se ne dokaže suprotno. Zloćudni tumori imaju također znakove hemoragije, nekroze i kalcifikacija (34). Dodatne laboratorijske pretrage otkrivaju povišene razine kortizola u adenomima za razliku od karcinoma gdje su povišene razine androgena (2).

3.3. Liječenje

Liječenje Cushingovog sindroma treba biti usmjereno prema primarnom uzroku. Kirurška operacija je, kad god je to moguće, prva linija liječenja bez obzira na etiologiju sindroma. Cilj kirurške terapije je trajno izlječenje i rješavanje hiperkortizolizma zajedno s njegovim kliničkim manifestacijama. Ipak, pristup bolesniku s Cushingovim sindromom je individualan te u se u nekim slučajevima, ovisno o etiologiji, kliničkom stanju te osobnom izboru pacijenta, kao metoda izbora mogu koristiti zračenje ili farmakoterapija (2). U pacijenata s ACTH-ovisnim oblikom bolesti izvodi se selektivna transsfenoidna resekcija (Cushingova bolest) ili resekcija nekog drugog tumora koji izlučuje ACTH. ACTH-neovisni oblik liječi se unilateralnom ili bilateralnom adrenalektomijom.(2)

Ukoliko je selektivna transsfenoidna adenoidektomija bila neučinkovita, moguće je izvesti reoperaciju, ali sa smanjenom uspješnosti u odnosu na prvu te većom stopom hipofizne

hormonske insuficijencije kao nuspojave. Prije reoperacije, potrebno je pažljivo ponoviti sve dijagnostičke testove, pogotovo ako na pretragama nije pronađen recidiv na hipofizi, zbog isključenja mogućnosti propuštenog ektopičnog ACTH sindroma (35). Postoje određeni pokazatelji koji upućuju na to da bi remisija bolesti mogla biti dugotrajna: dob veća od 25 godina, mikroadenomi koji su otkriveni pomoću MR, nepostojanje invazije u tvrdu moždanu ovojnicu i kavernozi sinus, histološka potvrda tumora koji izlučuju ACTH, niske postoperativne razine kortizola i dugotrajna adrenalina insuficijencija (36). Transsfenoidalna operacija je također korisna kod pacijenata s Nelsonovim sindromom za smanjenje veličine tumora i hiperpigmentacije (37). Osim reoperacije, pacijenti se mogu liječiti i radioterapijom, lijekovima ili kao krajnje rješenje, bilateralnom adrenalektomijom (2). Pacijenti s hiperkortizolemijom trebaju početi s glukokortikoidnom terapijom. Najčešće se koristi hidrokortizon (15-20 mg dnevno) u tri doze, s tim da se zadnja doza ne bi smjela uzeti prije 18h kako ne bi došlo do poremećaja spavanja. Ovakva niska doza hidrokortizona se uzima da bi se izbjegla dugotrajna supresija HPA osi. Svi pacijenti na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji trebaju je koristiti onako kako je propisano inače bi moglo doći do adrenalne krize, a potom i do smrti (2).

Tijekom ranog postoperativnog razdoblja pacijenti trebaju očekivati deskvamaciju kože i simptome slične prehladi (slabost, bolni zglobovi, anoreksija i mučnina) i to su znakovi koji ukazuju na remisiju. Simptomi su posebno istaknuti kod pacijenata s dugotrajnim, teškim Cushingovim sindromom. Neki od simptoma su povezani s visokim razinama cirkulirajućeg interleukina 6 (38). Pacijenti ih lakše podnose ako su ranije upozoreni na to da su takvi simptomi zapravo poželjni i znače uspjeh operativnog postupka (2).

Bilateralna adrenalektomija je također metoda izbora kod pacijenata s ACTH ovisnim oblikom, pogotovo kod pacijenta kod kojih se želi sačuvati plodnost. Ipak, ova opcija ima određene nedostatke; potreba za doživotnom terapijom glukokortikoidima i mineralokortikoidima, povišen perioperativni morbiditet i mortalitet te povećana incidencija adrenalne krize u odnosu na pacijente s Addisonovom bolešću (39). Nakon bilateralne adrenalektomije, preporučena doza kortizona iznosi 50-100mg/ dan im. ili iv. Ako dva dana nakon operacije nema komplikacija, doza hidrokortizona se smanji na 40mg/dan (2).

Kod pacijenata s adenomom hipofize, Nelsonov sindrom se javlja u 8-38% slučajeva i rizik razvoja je veći ako se adrenalektomija izvodi u mlađoj dobi te ako je adenom hipofize potvrđen

na prethodnoj operaciji (40,41). Profilaktično zračenje hipofize vjerojatno smanjuje rizik razvoja Nelsonovog sindroma (42).

Radioterapija se može koristiti kao primarno liječenje kod pacijenata kod kojih plodnost ne predstavlja važno pitanje i kada je nesigurna predoperativna lokalizacija tumora, ali se i može koristiti kao metoda izbora kod pacijenata s recidivom bolesti nakon selektivne transsfenoidne adenoidektomije. Također se može smatrati primarnom metodom liječenja za pacijente mlađe od 18 godina (43-45). Iako radioterapija kao primarna opcija liječenja u odraslih oboljelih ne daje visoke stope dugotrajne remisije (50%), kao druga linija liječenja nakon neuspjele transsfenoidne adenoidektomije ipak daje bolje rezultate (80%)(41,46,47,46).

Adrenalektomija je metoda izbora za sve slučajeve ACTH-neovisnog oblika bolesti. Jednostrana je u slučaju adrenalnog adenoma ili karcinoma, a obostrana u slučaju bilateralne hiperplazije, mikronodularne ili makronodularne. Jedina iznimka može biti slučaj blažeg hiperkortizolizma u makronodularnoj hiperplaziji, kada jednostrana adrenalektomija može barem privremeno osigurati hormonsku kontrolu (49,50). Predoperativno se može primijeniti terapija inhibitorima enzima tako da se poboljša kliničko stanje pacijenta, čime se smanjuje rizik od komplikacija. U slučajevima kada makronodularna hiperplazija nastaje kao posljedica aberantnog hormonskog receptora, normalna razina kortizola se može postići primjenom blokatora receptora (51,52).

U liječenju Cushingovog sindroma bitna je i farmakoterapija iako ne liječi sam uzrok stanja. U praksi se često prije kirurškog liječenja ili zračenja hipofize koriste lijekovi sa svrhom smanjenja hiperkortizolemije i njezinih metaboličkih posljedica te smanjenja komplikacija samog postupka. Ponekad, u okultnom ektopičnom ACTH sindromu nije moguće naći izvor sekrecije ACTH pa se u takvim slučajevima prelazi na farmakoterapiju. Farmakoterapija je korisna i u palijativnoj skrbi pacijenata koji imaju Cushingov sindrom zbog metastatskih tumora (2). Najčešće se lijekovi za smanjenu sintezu i sekreciju kortizola (mitotan, ketokonazol, metirapon), blokatori glukokortikoidnih receptora (mifepriston) te inhibitori sekrecije ACTH (kabergolin, pasireotid).

3.4. Prognoza

Prije nego što su svi navedeni oblici liječenja bili dostupni, smrtnost Cushingovog sindroma je bila 50% nakon pojave prvih simptoma, a obično kao posljedica kardiovaskularnih, tromboemboličkih infekcija ili hipertenzivnih komplikacija (58). Čak i danas, pacijenti s teškim hiperkortizolemijama imaju visoki rizik od smrtnog ishoda i zbog toga bi trebalo taj poremećaj što prije staviti pod kontrolu. Kako će se bolest razvijati obično ovisi o bolesti u podlozi sindroma. Nemaligni oblici danas zahvaljujući brojnim postupcima liječenja imaju jako ohrabrujuću prognozu (59,60,408). S druge strane, ako se radi o malignim oblicima prognoza je vrlo varijabilna i ovisi o brojnim drugim faktorima.

4. HIPOTEZA

Učestalost pojedinih komponenata metaboličkog sindroma veća je kod bolesnika s ACTH-ovisnim oblikom u usporedbi s bolesnicima koji imaju ACTH-neovisni oblik Cushingovog sindroma.

5. CILJEVI RADA

1. Utvrditi postoji li razlika u učestalosti hipertenzije kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS.
2. Utvrditi postoji li razlika u učestalosti diabetes mellitusa kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS.
3. Utvrditi postoji li razlika u učestalosti hiperlipidemije kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS.
4. Utvrditi postoji li razlika u učestalosti korištenja statina kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS.

6. ISPITANICI I METODE

6.1. Ispitanici

U ovom istraživanju analizirani su parametri metaboličkog sindroma 53 pacijenta s endogenim Cushingovim sindromom (45 žena i 8 muškaraca raspona dobi 23-73 godine, prosječne dobi $44,3 \pm 14,6$ godine), liječenih na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od svibnja 2011. do ožujka 2018. Kod 32 pacijenta (26 žena i 6 muškaraca, prosječne dobi $43,5 \pm 16,002$ godine) dijagnosticirana je Cushingova bolest odnosno ACTH-ovisni oblik CS, dok je kod ostalih 21 pacijenta (19 žena i 2 muškarca, prosječne dobi $45,7 \pm 12,3$ godine) dijagnosticiran ACTH-neovisni oblik CS.

6.2. Metode

Više različitih kriterija je korišteno za dijagnozu Cushingovog sindroma. Kao skrining test korišten je prekonocni deksametazonski test i mjerenje kortizola u 24h urinu. Kriterij za postavljanje dijagnoze ACTH-ovisnog CS je bio izostanak supresije kortizola u deksametazonskom testu te nesuprimirano lučenje ACTH. Dijagnoza ACTH-neovisnog CS postavljena je na temelju kombinacije izostanka supresije kortizola u deksametazonskom testu te suprimiranog lučenja ACTH.

Prema standardnim metodama određeni su drugi parametri poput visine, težine, indeksa tjelesne mase, krvnog tlaka i hiperlipidemije. BMI se određuje kao omjer mase i kvadrata visine. Vrijednosti između 25 i 30 kg/m² se smatraju prekomjernom tjelesnom masom, a veće od 30 kg/m² pretilošću. Preduvjet za šećernu bolest su rezultati glukoze natašte u dva nezavisna mjerenja viši od 7 mmol/L ili viši od 11.1 mmol/L 120 min nakon obroka. Hipertenzijom su se smatrali rezultati mjerenja tlaka živinim tlakomjerom viši od 140/90 mmHg ili ako su pacijenti već otprije bili na terapiji antihipertenzivima. Za hiperlipidemiju su korišteni kriteriji: 1) totalni kolesterol > 6.2 mmol/L; 2) LDL kolesterol za one s koronarnom bolešću > 3.4 mmol/L, a bez koronarne bolesti > 4.1 mmol/L; 3) HDL kolesterol za žene <1.3 mmol/L, a muškarce <1 mmol/L; 4) trigliceridi > 2.3 mmol/L (57).

6.2.1. Statistička obrada podataka

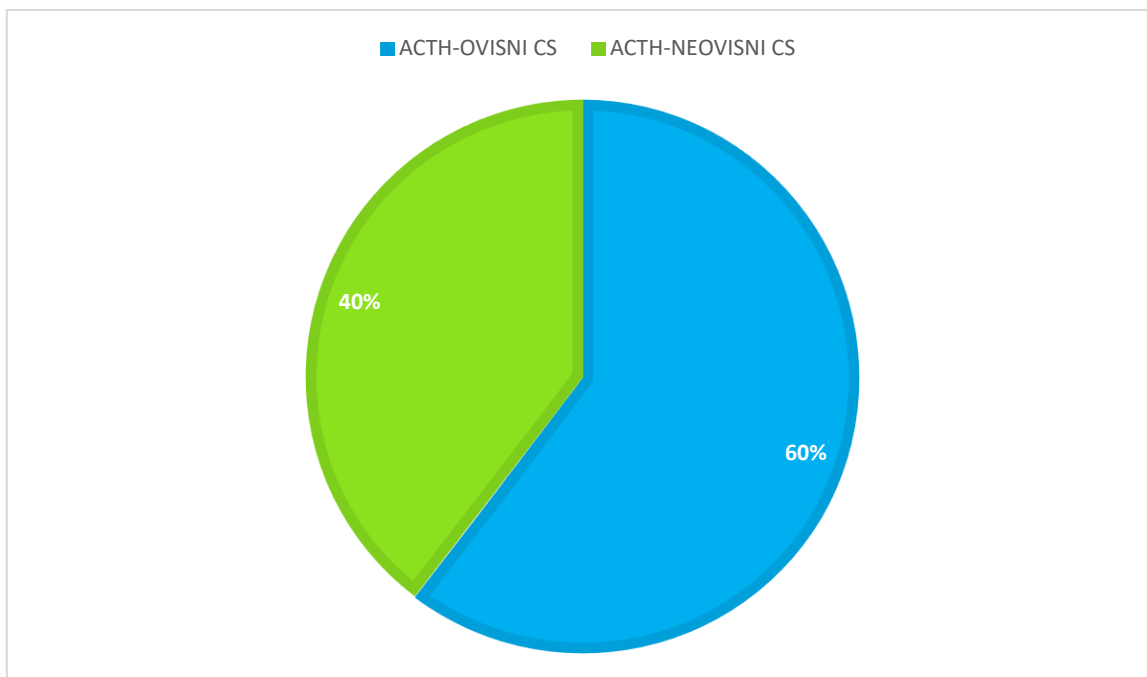
Dobiveni rezultati opisani su deskriptivnom statistikom. U analizi se primijenio primjereni neparametrijski (Mann-Whitneyev) test usporedbe vrijednosti između ispitanika te hi-kvadrat test za usporedbu kategorijskih varijabli. Razlike dobivenih vrijednosti između skupina statistički su se analizirale na razini značajnosti od 5%.

7. REZULTATI

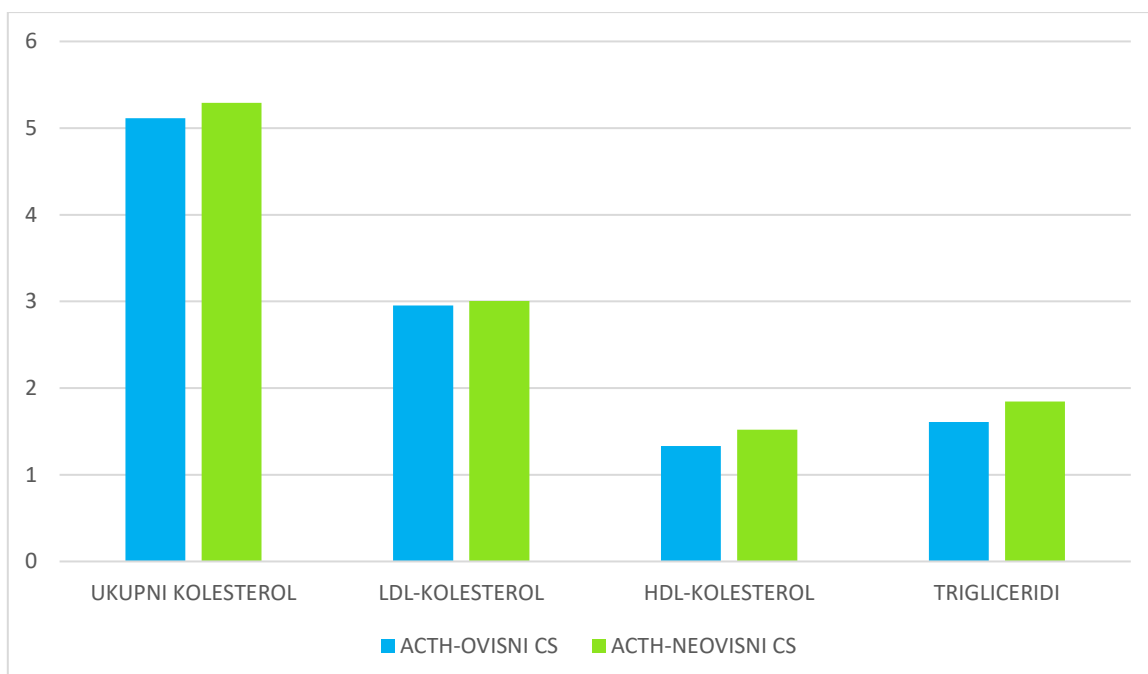
U Tablici 1 prikazani su opći podaci te lipidni profil (Graf 2) ispitanika. Pacijenata s ACTH-ovisnim CS je bilo 32, dok je pacijenata s ACTH-neovisnim CS bilo 21 (Graf 1). U obje skupine su bile brojčano dominantnije žene (ACTH-ovisni M=6, Ž=26; ACTH-neovisni M=2, Ž=19). Prema prethodno postavljenim kriterijima za vrijednosti BMI-a zaključujemo da su obje skupine prosječno prekomjerne tjelesne mase. Vrijednosti lipida su većinom blago povišene unutar obje skupine pacijenata, međutim razlike tih vrijednosti između skupina s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim CS nisu bile od velike statističke značajnosti ($p < 0,05$).

	SVI ISPITANICI N=53	ACTH-OVISNI CS N=32	ACTH- NEOVISNI CS N=21	p
DOB (god)	44,34	43,46	45,71	0,478
SPOL (M/Ž)	8/45	6/26	2/19	0,455
BMI (kg/m ²)	29,28	28,98	29,72	0,702
KOLESTEROL (mmol/L)	5,18	5,11	5,29	0,583
HDL KOLESTEROL (mmol/L)	1,41	1,33	1,52	0,272
LDL KOLESTEROL (mmol/L)	2,97	2,95	3,01	0,829
TRIGLICERIDI (mmol/L)	1,7	1,61	1,85	0,436

Tablica 1 Opći podaci o ispitanicima.



Graf 1 Raspodjela ispitanika prema etiologiji CS



Graf 2 Profil lipida kod ispitanika

Tablica 2 pokazuje učestalost pojedinih komponenata metaboličkog sindroma u ispitanoj populaciji. Iz tablice možemo vidjeti da čak 90% pacijenata s ACTH-neovisnim sindromom ima ili povišeni tlak ili uzimaju antihipertenzivnu terapiju, dok postotak oboljelih od hipertenzije kod pacijenata s ACTH-ovisnim sindromom iznosi 71%. Učestalost DM je nešto rjeđa među našim ispitanicima te iznosi 43,75% kod pacijenata s ACTH-ovisnim CS-om, i 33,33% kod pacijenata s ACTH-neovisnim CS-om. Prema kriterijima (57) hiperlipidemiju je imalo ukupno 55% ispitanika (ACTH-ovisni CS=58%; ACTH-neovisni CS=50%). Ni ovoga puta nije bilo statistički značajnih razlika vrijednosti između ove dvije skupine ($p < 0,05$).

	SVI ISPITANICI	ACTH- OVISNI CS	ACTH- NEOVISNI CS	p
HIPERTENZIJA (%)	79,24	71,87	90,47	0,167
DM (%)	39,62	43,75	33,33	0,448
HIPERLIPIDEMIJA (%)	55,26	58,33	50	0,618

Tablica 2 Učestalost pojedinih komponenata metaboličkog sindroma u ispitanoj populaciji.

Tablica 3 sadrži usporedbu vrijednosti pojavnosti diabetes mellitusa i hipertenzije u muškom i ženskom spolu. Odmah je vidljivo da nema statistički značajnih razlika između tih vrijednosti ($p < 0,05$). Kod muškaraca je nešto učestalija šećerna bolest s 50%, dok je kod žena prisutna u 38% slučajeva. Još je manja razlika kad je u pitanju hipertenzija, s razlikom od samo 5%.

	M	Ž	p
DM (%)	50	37,77	0,448
HIPERTENZIJA (%)	75	80	0,167

Tablica 3 Prikaz raspodjele DM-a i hipertenzije prema spolovima.

U Tablici 4 se analizira povezanost upotrebe statina i CS, ovisno o tome radi li se o ACTH-ovisnim ili ACTH-neovisnim CS-om. Ukupno oboljelih od CS-a koji koriste statine je 27%, prilikom čega je 17,3% pacijenata s ACTH-ovisnim oblikom CS-a, a 9,6% s ACTH-neovisnim oblikom CS-a. Ovi rezultati nam opet pokazuju da nema statistički značajnih razlika vrijednosti u uporabi statina ($p < 0,05$).

	SVI ISPITANICI	ACTH- OVISNI ISPITANICI CS	ACTH- NEOVISNI ISPITANICI CS	p
STATINI (%)	26,9	17,3	9,6	0,805

Tablica 4 Prikaz raspodjele upotrebe statina između ispitanika s ACTH- ovisnim i ACTH-neovisnim CS-om.

8. RASPRAVA

Studija je pokušala dati odgovore na nekoliko pitanja. Prvo pitanje je bilo postoji li razlika u učestalosti pojave hipertenzije kod bolesnika s CS-om ovisno imaju li oblik bolesti ovisan ili neovisan o ACTH. Hipertenzija je inače učestala pojava kod endogenog CS-a, otprilike 80%, a nešto i češća, otprilike 95%, kod ektopičnih CS-a, i to poglavito vrijedi za odrasle. Kod djece je to puno rjeđa pojava, svega 47%. Zdravi ljudi inače imaju varijabilne vrijednosti krvnog tlaka tijekom dana. Noću je redovito niži tlak, a to se povezuje između ostalog i s nižim vrijednostima kortizola u krvi. Kortizol djeluje na tri načina: mineralokortikoidni efekti; aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS); učinci kortizola na perifernu i sistemska vaskulaturu (53).

Prvi mehanizam se nije pokazao kao presudan, ali svejedno ima bitan učinak. On se temelji na prevladavanju konverzije kortizola u kortizon i posljedičnu pojačanu mineralokortikoidnu aktivnost koja dovodi do hipokalijemije. Bubrezi pokušaju kompenzirati te učinke i pojačano reapsorbiraju natrij što rezultira zadržavanjem tekućine i konačno hipertenzijom (53).

Glavni "krivac" za drugi mehanizam je učinak povećane ekspresije angiotenzin II receptora kao posljedica stimulacije povećanim razinama glukokortikoida (53).

Treći mehanizam se temelji na dvije glavne pojave: inhibicija vazodilatatora i povećana osjetljivost vaskularnog sustava na vazopresine (53).

Prema tome, naši rezultati se slažu s ovakvim već postavljenim temeljima razumijevanja etiologije hipertenzije u Cushingovom sindromu.

Razvoj diabetes mellitusa u CS-u je i direktna i indirektna posljedica prekomjerne glukokortikoidne aktivnosti. Ona stimulira glukoneogenezu u jetri, a također inhibira inzulinsku osjetljivost u jetri i skeletnim mišićima, najodgovornija mjesta za metabolizam glukoze. Inzulinsku rezistenciju postižu direktno, interferencijom sa signalizacijskim putovima inzulinskih receptora, i indirektno, stimulacijom lipolize i proteolize, posljedičnim porastom masnih kiselina i aminokiselina, koje pridonose inzulinskoj rezistenciji. Također, patognomonična preraspodjela masnog tkiva u tijelu, s predominantnim visceralnim masnim tkivom, dovodi do održavanja intolerancije glukoze. Na kraju, postoji i učinak na beta stanice gušterače, što dovodi do smanjene sekrecije inzulina. Općenito, dijabetes nije čest kao i hipertenzija te se vrijednosti vrte oko 20-45% (54,55). Naši rezultati su uklapaju u tu sliku, međutim, nismo dobili statistički značajnu razliku između pacijenata s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim CS-om.

Hiperlipidemija ima manju učestalost od ostalih metaboličkih komorbiditeta u Cushingovom sindromu. Svejedno igra jako bitnu ulogu u određivanju kardiovaskularnog rizika i subkliničkog Cushingovog sindroma. Već smo otprilike objasnili neke od učinaka kortizola na lipide. Najvažnije je reći da dokazano povećavaju razine triglicerida i ukupno kolesterola, uz varijabilne vrijednosti HDL-a. U rezultatima smo imali u obje skupine ispitanika, ACTH-ovisni i ACTH-neovisni, poremećene razine lipida, međutim, bez statistički značajne razlike (55).

Cushingov sindrom je općenito češća pojava kod žena, međutim, muškarci imaju češće komplikacije i stoga su rađene brojne studije koje su tražile poveznice između različitih poremećaja metabolizma i spola. Klinička slika u muškaraca se češće prezentira s hipokalijemijom, hiperkoagulabilnošću, osteoporozom, vertebralnim frakturama, i dislipidemijom (56). Naši rezultati nisu našli statistički značajnu razliku prilikom analize hipertenzije i šećerne bolesti. Iako, postoje istraživanja koja, također nemaju statistički značajne razlike, ukazuju na ipak znatno povišenije vrijednosti HbA1c u muškaraca. To znači da potencijalno ipak postoji razlika u metabolizmu glukoze kod muškaraca i žena. Moguće da rezultati nisu dovoljno egzaktni s obzirom da je i u našem i u drugim istraživanjima bio manji broj ispitanika.

Zadnje pitanje se odnosilo na upotrebu statina, postoji li razlika između pacijenata koji imaju ACTH-ovisni i ACTH-neovisni CS. Prema našim rezultatima nema statistički značajne razlike. Ipak, važno je naglasiti da pacijenti inače rijetko uzimaju statine, samostalno ih izostavljaju iz svoje dnevne terapije, a često i njihovi obiteljski liječnici nisu sigurni kada bi ih trebalo propisati jer je teško pronaći točne smjernice kada bi trebalo započeti s terapijom. Kriteriji su općenito nejasni jer su veliki intervali granično povišenih i povišenih vrijednosti lipida. Postoji mogućnost da su i ovi čimbenici interferirali s našim istraživanjem.

9. ZAKLJUČAK

Na početku istraživanja postavili smo više ciljeva: postoji li razlika u učestalosti hipertenzije kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS-om i bolesnika s ACTH-neovisnim CS-om; postoji li razlika u učestalosti diabetes mellitusa kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS; postoji li razlika u učestalosti hiperlipidemije kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS; postoji li razlika u učestalosti korištenja statina kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS i bolesnika s ACTH-neovisnim CS. Na sve ciljeve dobili smo isti odgovor, nema statistički značajnih razlika u dvije ispitivane skupine. Ovi rezultati se s nekim drugim istraživanjima djelomično slažu i ne slažu, a kao jedan od mogućih razloga smo naveli i manji uzorak ispitanika što nije bilo dovoljno za potencijalno drukčiju sliku.

Na kraju, studija je napravljena u nadi da će pomoći u boljem razumijevanju metaboličkog sindroma s kliničke strane, odnosno, da će pomoći u dijagnostici i liječenju. Određeni rezultati su potencijalno indikativni za postavljanje dijagnoze ili određivanje kriterija za određene oblike tretmana bolesti. Ipak, treba biti oprezan sa zaključcima, kao što je već rečeno, postoji još prostora za daljnje upoznavanje s ovom teškom bolesti, i ovo predstavlja jedan mali korak u pronalaženju rješenja koje će poboljšati prognoze bolesnika.

10. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Dušek na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, posebno roditeljima Ljubi i Petru, na podršci tijekom cijelog školovanja.

Hvala, Ivane.

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. Dr. Agata Juszczyk, Petra Sulentic, MD, and Ashley Grossman, BA BSc MD FRCP FMedSci. Cushing's Syndrome. *Endotext* (<https://www.endotext.org/chapter/cushings-syndrome/>, pristupljeno 08.05.2020.)
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principle of internal medicine*, 19th edition, 2015, Mc Graw- Hill, p. 2271.
4. Gicquel C, Le Bouc Y, Luton JP, Girard F, Bertagna X. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:472-475
5. Biller BM, Alexander JM, Zervas NT, Hedley-Whyte ET, Arnold A, Klibanski A. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1303-1309
6. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:117-123
7. Invitti C, Giraldi FP, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:440-448
8. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2:646
9. Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2791
10. Koch CA, Doppman JL, Watson JC, et al. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:1399.
11. Panzer SW, Patrinely JR, Wilson HK. Exophthalmos and iatrogenic Cushing's syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994; 10:278
12. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-672
13. Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res* 2002; 30:60-72
14. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. Clinical review 83. *J Clin Metab* 1996; 81:3441-3447.
15. Branimir Anić, Miroslav Mayer *Glucocorticoid induced osteoporosis*, 2005
16. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:791-803

17. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:488-495
18. Lado-Abeal J, Rodriguez-Arno J, Newell-Price JD, Perry LA, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3083-3088
19. Krassowski J, Godziejewska M, Kurta J, Kasperlik-Zaluska A. [Glucose tolerance in adrenocortical hyperfunction. Analysis of 100 cases]. *Pol Arch Med Wewn* 1994; 92:70-75
20. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5808-5813
21. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD et al. Pre-clinical Cushing syndrome: an unexpected poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:717
22. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:86-90
23. Buri Rd, Schambelan M *Endocrine hypertension*. Greenspan F.S., Gardner D. G. (Eds). *Basic and clinical endocrinology*, 6th edition, 2001, Lange Medical Books/Mc Graw- Hill, p. 386.
24. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:911
25. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM* 1996; 89:543.
26. Born J, Späth-Schwalbe E, Schwakenhofer H, et al. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:904.
27. Graham BS, Tucker WS Jr. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:334
28. <https://www.kbsd.hr/Postupnik-Izvodjenje-prekonocnog-dexamethasonskog-testa-s-1-mg>, pristupljeno 8.5.2020.
29. Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. (2003) *Interna medicina*; 1205-1235
30. 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
31. Fig LM, Gross MD, Shapiro B, Ehrmann DA, Freitas JE, Schteingart DE, Glazer GM, Francis IR. Adrenal localization in the adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109:547-553

32. Perry RR, Nieman LK, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Loriaux DL, Doppman JL, Travis WD, Norton JA. Primary adrenal causes of Cushing's syndrome. Diagnosis and surgical management. *Ann Surg* 1989; 210:59-68
33. Doppman JL, Miller DL, Dwyer AJ, Loughlin T, Nieman L, Cutler GB, Chrousos GP, Oldfield E, Loriaux DL. Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 1988; 166:347-352
34. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology* 2006; 238:578
35. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988; 109:487-493
36. McHardy-Young S, Harris PW, Lessof MH, Lyne C. Singledose dexamethasone suppression test for Cushing's syndrome. *Br Med J* 1967; 2:740-744
37. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical Treatment of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5465-5469
38. Papanicolaou DA, Tsigos C, Oldfield EH, Chrousos GP. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2303-2306
39. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10):3939-48.
40. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:887-889
41. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2647-2652
42. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, Shand WS, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:165-171
43. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, et al. Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3196
44. Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med* 1977; 297:957
45. Johnson DH, Greco FA. Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP-16). *Cancer* 1986; 58(10):2198-202
46. Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:309-323

47. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:172-177
48. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi ER. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007; 84:79-84
49. Ogura M, Kusaka I, Nagasaka S et al. Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and diabetes mellitus in a patient with ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia *Endocr J* 2003; 50:715
50. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T et al. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia ? Long term follow up of four cases. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:237
51. Lacroix A, Hamet P., Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependant Cushing's syndrome *N Eng J Med* 1999; 341:1577
52. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G et al. Propranolol therapy for ectopic beta adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome *N Eng J Med* 1997; 337:1429
53. Yashpal Singh, Narendra Kotwal, and A. S. Menon. Endocrine hypertension – Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 15(Suppl4): S313–S316.
54. Mattia Barbot, Filippo Ceccato, and Carla Scaroni. Diabetes Mellitus Secondary to Cushing's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 284.
55. Rosario Pivonello, Monica De Leo, Pasquale Vitale and Alessia Cozzolino. Pathophysiology of Diabetes Mellitus in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology* 92 Suppl 1(Suppl 1):77-81 · September 2010.
56. Xiaoxia Liu, Xiaoming Zhu, Meifang Zeng, Yan Zhuang, Yiting Zhou, Zhaoyun Zhang, Yehong Yang, Yongfei Wang, Hongying Ye., and Yiming Li. 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.
57. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/diagnosis-treatment/drc-20350806>, pristupljeno 8.5.2020.
58. PLOTZ CM, KNOWLTON AI, RAGAN C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597.
59. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:42.
60. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2743

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Petra Bešlić

Datum rođenja: 24.08.1993.

Mjesto rođenja: Split

OBRAZOVANJE:

- ✚ 2012. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- ✚ 2008. – 2012. Opća gimnazija fra Grge Martića, Posušje
- ✚ 2000. – 2008. Osnovna škola Ivana Mažuranića, Posušje

VJEŠTINE:

- ✚ Aktivno znanje engleskog i njemačkog jezika
- ✚ Crni pojas u taekwondou, 1. DAN