

# Komorbiditeti u bolesnika s Addisonovom bolešću

---

Kurtović, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:023011>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Kurtović**

**Komorbiditeti u bolesnika s Addisonovom  
bolešću**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ACA	protutijela na koru nadbubrežne žlijezde, engl. <i>Adrenal cortex antibodies</i>
ACTH	adrenokortikotropni hormon
APS	autoimuni poliglandularni sindrom
BIS	Bolnički informacijski sustav
BMI	indeks tjelesne mase, engl. <i>Body mass index</i>
CXCL10	engl. <i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
DM	dijabetes mellitus
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
HDL	lipoprotein visoke gustoće, engl. <i>High-density lipoprotein</i>
HIV	virus humane imunodeficijencije, engl. <i>Human immunodeficiency virus</i>
IBD	upalna bolest crijeva, engl. <i>Inflammatory bowel disease</i>
IL	interleukin
KBC	Klinički bolnički centar
LDL	lipoprotein niske gustoće, engl. <i>Low-density lipoprotein</i>
MSH	hormon stimulacije melanocita, engl. <i>Melanocyte-stimulating hormone</i>
TNF $\alpha$	faktor nekroze tumora alfa, engl. <i>Tumour necrosis factor alpha</i>
UK	ukupni kolesterol

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b>	1
1.1. Definicija Addisonove bolesti	1
1.2. Epidemiologija	1
1.3. Etiopatogeneza	1
1.4. Patofiziologija	3
1.5. Klinička slika	3
1.6. Autoimuni komorbiditeti	4
1.7. Dijagnoza	5
1.8. Liječenje	6
<b>2. CILJ RADA</b>	7
2.1. Specifični cilj	7
<b>3. ISPITANICI I METODE</b>	8
<b>4. REZULTATI</b>	9
<b>5. RASPRAVA</b>	15
<b>6. ZAKLJUČAK</b>	17
<b>7. ZAHVALE</b>	18
<b>8. LITERATURA</b>	19
<b>9. ŽIVOTOPIS</b>	21

## **SAŽETAK**

Komorbiditeti u bolesnika s Addisonovom bolešću

Luka Kurtović

Addisonova bolest je primarna kronična insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda koja rezultira smanjenjem i prestankom lučenja mineralokortikoida, glukokortikoida i kortikalnih androgena. Relativno je rijetka bolest, a najčešći uzrok je autoimunost. Patogeneza nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da bitnu ulogu imaju protutijela na enzim 21-hidroksilazu. Bolest se očituje kao slabost, smeđa hiperpigmentacija kože, gubitak na tjelesnoj masi, mučnina, povraćanje te hipotenzija. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, razine ACTH-a u krvi te ACTH-stimulacijskog testa. Liječenje se temelji na doživotnoj nadoknadi glukokortikoida i mineralokortikoida. Cilj ovog rada je analizirati komorbiditete u bolesnika s Addisonovom bolešću. Ova retrospektivna analiza obuhvaća 27 bolesnika koji su se liječili na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb zbog Addisonove bolesti. Podaci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije dostupne u bolničkom informacijskom sustavu. Većina bolesnika su ženskog spola (59,3%), a prosječna dob u trenutku dijagnoze je bila 40,6 godina. U 96,3% bolesnika autoimunost je uzrok bolesti. Većina bolesnika (85,2%) imalo je pridruženu barem jednu autoimunu bolest, od kojih su najzastupljenije hipotireoidizam (77,8%), hipoparatiroidizam (18,5%) te vitiligo (11,1%). 59,3% ispitanika bolovalo je od komorbiditeta koji nisu autoimune prirode, među kojima su najčešći dislipidemija (37,1%) i arterijska hipertenzija (33,3%). Ovaj rad pokazuje kako je veliki udio bolesnika s Addisonovom bolešću imalo pridružene autoimune bolesti, ponajviše štitnjače, što je u skladu s rezultatima već provedenih istraživanja.

Ključne riječi: Addisonova bolest, autoimunost, komorbiditeti, nadbubrežna žlijezda

## **SUMMARY**

Comorbidities in patients with Addison's disease

Luka Kurtović

Addison's disease is a primary chronic adrenocortical insufficiency which results in decrease and discontinuation of secretion of mineralocorticoids, glucocorticoids, and cortical androgens. It is a relatively rare disease and the most common cause is autoimmunity. The exact pathogenesis is not completely clear, but it is considered that autoantibodies against enzyme 21-hydroxylase have an important role. The disease manifests as weakness, brown hyperpigmentation of the skin, weight loss, nausea, vomiting and hypotension. The diagnosis is based on signs and symptoms, levels of ACTH in blood and ACTH stimulation test. The treatment consists of lifetime replacement of glucocorticoids and mineralocorticoids. The aim of this thesis is to analyse comorbidities in patients with Addison's disease. This retrospective study includes 27 patients who were treated for Addison's disease at the Department of Endocrinology of the Clinical Hospital Centre Zagreb. The data were collected by reviewing the medical documentation which is available through the hospital information system. Most of the patients were women (59.3%) and the mean age at the time of the diagnosis was 40.6 years. Autoimmunity was the most common cause (96.3%). Most of the patients (85.2%) had at least one autoimmune comorbidity, out of which hypothyroidism (77.8%), hypoparathyroidism (18.5%) and vitiligo (11.1%) were the most common. 59.3% of the patients had comorbidities which are not autoimmune by nature, out of which dyslipidaemia (37.1%) and arterial hypertension (33.3%) were the most frequent. This thesis shows that a large part of patients with Addison's disease have associated autoimmune diseases, mostly hypothyroidism, which correlates with other conducted studies.

Key words: Addison's disease, autoimmunity, comorbidities, adrenal gland

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija Addisonove bolesti

Addisonova bolest je primarna kronična insuficijencija kore nadbubrežnih žlijezda koja rezultira smanjenjem i prestankom lučenja hormona. Nastaje uslijed značajnog oštećenja ili destrukcije svih triju zona kore obiju nadbubrežnih žlijezda (1,2).

### 1.2. Epidemiologija

Addisonova bolest rijedak je poremećaj. Prevalencija u Europi iznosi 93-144 slučajeva na milijun stanovnika (3). Postoje određene razlike između država – u Švedskoj prevalencija na milijun stanovnika iznosi 131, Norveškoj 144, a u Italiji 117, dok je u Japanu značajno niža – 5 na milijun stanovnika (4). Incidencija u europskim državama procjenjuje se da iznosi 4,4-6,2 na milijun stanovnika u godini dana (5–8).

### 1.3. Etiopatogeneza

Uzroci se načelno mogu podijeliti u pet skupina (Tablica 1.). Autoimunost je najčešći uzrok Addisonove bolesti, a udio takvog oblika bolesti iznosi 77,7%-93% (5,7,9–11). Iako je tuberkuloza nekoć bila vodeći uzrok (12), danas čini manje od 10% uzroka Addisonove bolesti (9,11). Ostali uzroci obuhvaćaju: bilateralnu adrenalektomiju, infekcije gljiva i HIV-a, infiltrativne i granulomatozne bolesti (amiloidoza, sarkoidoza), genetske i neonatalne poremećaje (poremećaji steroidogeneze, bilateralna kongenitalna adrenalna hiperplazija), vaskularne poremećaje (antifosfolipidni sindrom, Waterhouse-Friedrichsenov sindrom,



trombocitopenija), lijekove (mitotan, metirapon, ketokonazol, aminoglutetimid), bilateralni primarni rak, bilateralne metastaze te traume (4).

**Tablica 1.** Uzroci Addisonove bolesti (prema referenci (13), prevedeno i prilagođeno)

<b>Primarna adrenalna insuficijencija</b>
A. Anatomska destrukcija
1. "Idiopatska" atrofija (autoimuna)
2. Kirurško odstranjivanje
3. Infekcija (tuberkuloza, gljive, virusi)
4. Krvarenje
5. Invazija (metastaze)
B. Metaboličke greške u sintezi hormona
1. Kongenitalna adrenalna hiperplazija
2. Inhibitori enzima (metirapon, ketokonazol, aminoglutetimid)
3. Citotoksične tvari (mitotan)
C. ACTH-blokirajuća protutijela
D. Mutacija u genu za ACTH receptor
E. Adrenalna kongenitalna hipoplazija

Patogeneza autoimunosti nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da bitnu ulogu imaju protutijela na enzim 21-hidroksilazu koji je uključen u sintezu steroidnih hormona kore nadbubrežne žlijezde. U trenutku dijagnoze 95% bolesnika ima pozitivan nalaz protutijela na 21-hidroksilazu, dok je učestalost tih protutijela u općoj populaciji manja od 0,5%. Anti-21-hidroksilaza protutijela *in vitro* smanjuju aktivnost 21-hidroksilaze, ali se to ne događa *in vivo*. S toga se oni češće smatraju biljezima imunskog procesa koji se odvija (14). Novija istraživanja pokazuju kako aktivnu ulogu u patogenezi autoimune Addisonove bolesti imaju i same stanice kore nadbubrežne žlijezde. One komuniciraju s imunskim sustavom te, kao odgovor na upalu, otpuštaju niz medijatora (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TNF $\alpha$ , CXCL10). Također ulaze u interakciju s dendritičkim stanicama i makrofazima. Pronađena je i ekspresija *tool-like* receptora

koji induciraju proupalne citokine što može upućivati na sposobnost lokalnog antimikrobnog i upalnog odgovora (15).

#### 1.4. Patofiziologija

U Addisonovoj bolesti dolazi do smanjenja lučenja hormona kore nadbubrežne žlijezde – mineralokortikoida, glukokortikoida i kortikalnih androgena. Manjak mineralokortikoida uzrokuje smanjenu reapsorpciju natrija u bubrežnim kanalčićima što dovodi do povećanog gubitka natrija, klorida i vode mokraćom te u konačnici uzrokuje smanjenje volumena plazme. Također se razvija hiperkalijemija te metabolička acidoza jer se kalijevi i vodikovi ioni ne secerniraju u zamjenu za natrijeve ione. Manjak glukokortikoida, odnosno kortizola smanjuje proces glukoneogeneze i lučenje adrenalina zbog čega se može razviti hipoglikemija. Nedostatak kortizola dovodi do poremećaja u ostatku metabolizmu jer je ograničena i mobilizacija bjelancevina i masti iz tkiva. Smanjeno lučenje kortizola uzrokuje gubitak negativne povratne sprege te se počinju lučiti velike količine ACTH-a čime se povećava oslobađanje MSH-a (16,17).

#### 1.5. Klinička slika

Klinička slika Addisonove bolesti ovisi o stupnju hipofunkcije nadbubrežnih žlijezda te često može biti nespecifična. Najčešći simptomi i znakovi uključuju slabost, difuznu i smeđu hiperpigmentaciju kože, gubitak na tjelesnoj masi, mučninu, povraćanje, hipotenziju te plavkasto-crne pigmentacije na sluznicama (13). Također se može manifestirati kao ponavljajuća bol u trbuhu, amenoreja, depresija i „žudnja za solju“. U žena je moguć gubitak pazušne i pubične dlakavosti. Kod naglo nastale bolesti često nema izražene hiperpigmentacije kože. Rjeđe se bolest prezentira kao

moždani edem, povišene vrijednosti transaminaza, anemija i loša koncentracija (4,13). Najopasnije očitovanje bolesti događa se za vrijeme emocionalog i fizičkog stresa, kada nastaje potreba za velikim količinama glukokortikoida, a takvo se stanje naziva Addisonova kriza. Događaji koji mogu dovesti do ovog životno ugrožavajućeg stanja su gastrointestinalne i urinarne infekcije, kirurški zahvati, psihički stres te veliki fizički napor. Manifestira se kao slabost, hipotenzija, abdominalna i mišićna bol, konfuzija, somnolencija i koma. Stanje zahtijeva hitno liječenje (4,16).

#### 1.6. Autoimuni komorbiditeti

Brojna istraživanja pokazuju kako značajan udio bolesnika s Addisonovom bolešću ima pridružene autoimune komorbiditete (3,5,9,10,18,19). Autoimuni poliglandularni sindromi (APS) su obilježeni s barem dva endokrinološka poremećaja koji u podlozi imaju autoimunost. Rijetki su sindromi, a incidencija iznosi 1-2 na 100 000 stanovnika. Klasificiraju se na 4 tipa (Tablica 2.). APS tip 1 je karakteriziran s barem dva od sljedeća tri poremećaja: kronična kandidijaza, hipoparatiroidizam i Addisonova bolest. APS tip 2 je obilježen s Addisonovom bolešću te s autoimunom bolešću štitnjače i/ili dijabetesom melitusom tipa 1. APS tip 3 se definira kao autoimuna bolest štitnjače uz barem još jednu autoimunu bolest koja nije Addisonova bolest. APS tip 4 je karakteriziran s barem dvije autoimune bolesti koje ne odgovaraju tipovima 1, 2 i 3 (20,21).

**Tablica 2.** Autoimuni poliglandularni sindromi (APS)

	<b>Obilježja</b>
APS tip 1	Barem 2/3: Addisonova bolest, hipoparatiroidizam, kronična kandidijaza
APS tip 2	Addisonova bolest te autoimuna bolest štitnjače i/ili DM tip 1
APS tip 3	Autoimuna bolest štitnjače te barem 1 autoimuna bolest koja nije Addisonova bolest
APS tip 4	Barem 2 autoimune bolesti koje ne odgovaraju tipova 1, 2 , 3

### 1.7. Dijagnoza

Nakon što se postavi sumnja na Addisonovu bolest, mjere se jutarnje razine ACTH-a i kortizola. Dvostruko veća koncentracija ACTH-a od normalnih vrijednosti (4,5-12 pmol/L) te vrijednosti kortizola niže od 138 nmol/L upućuju na Addisonovu bolest. Zlatni standard za ocjenjivanje funkcije nadbubrežnih žlijezda je ACTH-stimulacijski test. Nakon intravenske primjene 250 µg kortikotropina, mjeri se koncentracija kortizola. Ako maksimalna vrijednost nakon 30-60 minuta iznosi manje od 500 nmol/L, postavlja se dijagnoza adrenalne insuficijencije. Sljedeći korak podrazumijeva serološku pretragu na protutijela na 21-hidroksilazu ili na adrenalni korteks (ACA). Ako je nalaz pozitivan, postavlja se dijagnoza Addisonove bolesti. Ako je negativan, potrebna je daljnja obrada kako bi se ustvrdila etiologija poremećaja.

Obrada obuhvaća metode slikovnog prikaza nadbubrežnih žlijezda, testove na prijašnju infekciju *M. tuberculosis*, testove za koagulacijske parametre i anti-fosfolipidna autoprotutijela (4).

## 1.8. Liječenje

Bolesnici trebaju doživotno primati hormonsku nadomjesnu terapiju koja zamjenjuje glukokortikoide i mineralokortikoide. Dnevna doza kortizona iznosi 20-30 mg te se uzima *per os* u dvije doze – ujutro te kasno popodne. Umjesto kortizona može se uzimati kortizol u dozi od 30 mg dnevno. Nadoknada mineralokortikoida postiže se peroralnom primjenom 0,05-0,1 mg fludrokortizona dnevno. Tijekom akutnih stanja, poput infekcije, prije kirurških zahvata i vađenja zubi potrebno je povećati dozu glukokortikoida, a pri pojačanoj fizičkoj aktivnosti i sparnom vremenu količinu fludrokortizona (13). U slučaju Addisonске krize, koja je životno ugrožavajuće stanje, potrebna je primjena visoke razine glukokortikoida. Intravenski se primijeni 100 mg hidrokortizona i 1 L izotonične otopine, a tijekom sljedeća 24 sata se svakih 6 sati intravenski ubrizga 100 mg hidrokortizona i 1 L izotonične otopine (4).

## **2. CILJ RADA**

Cilj rada je analizirati komorbiditete u bolesnika s Addisonovom bolešću.

### **2.1. Specifični cilj**

Specifični cilj je analiza pridruženih autoimunih bolesti kod bolesnika s Addisonovom bolesti.

### 3. ISPITANICI I METODE

Ovaj je rad retrospektivna analiza koja obuhvaća bolesnike liječene na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb zbog Addisonove bolesti. Podaci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije dostupne u bolničkom informacijskom sustavu (BIS). Analizom su obuhvaćeni odrasli bolesnici s postavljenom dijagnozom primarne adrenalne insuficijencije, odnosno Addisonove bolesti. Dijagnoza je postavljena na temelju anamneze, kliničke slike te ACTH-stimulacijskog testa u kojemu, nakon primjene 250 µg kortikotropina, unutar 60 minuta nije došlo do porasta koncentracije kortizola iznad 500 nmol/L. Prikupljeni su podaci o spolu, dobi u trenutku dijagnoze, indeksu tjelesne mase, tlaku, razinama ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a, triglicerida, uzroku Addisonove bolesti te podaci o komorbiditetima. U ovome je radu bolesnik s arterijskom hipertenzijom definiran kao bolesnik koji, sukladno smjernicama Hrvatskog društva za arterijsku hipertenziju (22), ima vrijednost sistoličkog tlaka  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastoličkog tlaka  $\geq 90$  mmHg, te bolesnik koji, neovisno o razini izmjerenog tlaka, ima već upisanu dijagnozu arterijske hipertenzije u BIS-u. Bolesnik s dislipidemijom je definiran kao bolesnik koji, prema NCEP ATP III smjernicama (23), zadovoljava barem jedan od sljedeća 4 kriterija (mmol/L): UK  $\geq 6,2$ , LDL  $\geq 4,13$ , HDL  $< 1,03$ , trigliceridi  $\geq 2,26$ , te bolesnik koji, neovisno o dostupnim podacima o razinama lipida, ima već upisanu dijagnozu dislipidemije u BIS-u. Prikupljeni podaci su uneseni u program MS Excel zbog obrade.

#### 4. REZULTATI

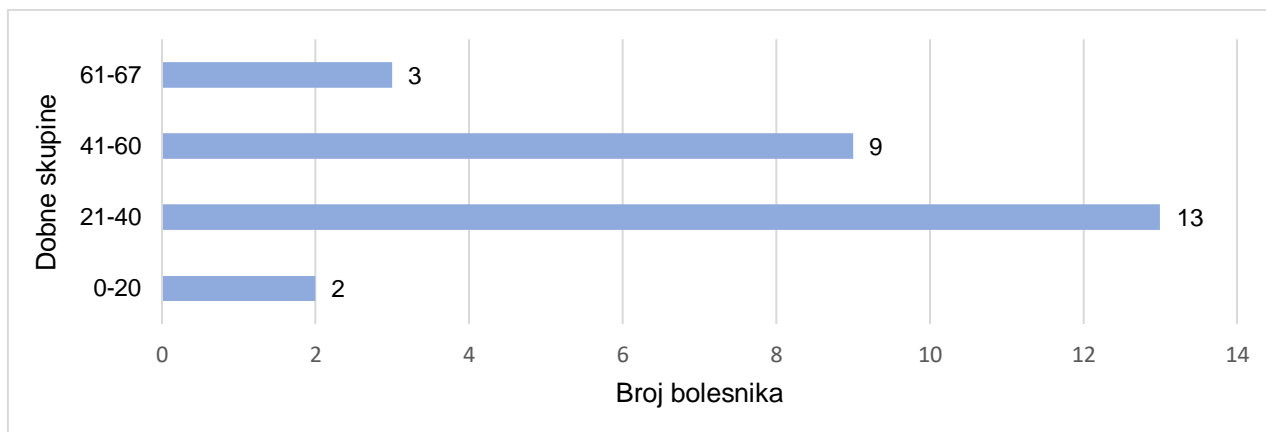
Analiza obuhvaća 27 bolesnika koji su se liječili na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb zbog Addisonove bolesti. Njihove su karakteristike prikazane u Tablici 3. Među njima je bilo 16 (59,3%) žena i 11 (40,7 %) muškaraca. Prosječna dob u trenutku dijagnoze je bila 40,6 godina (žene 44,1; muškarci 35,5), a raspon dobi od 8 do 67 godina. Raspodjela po dobnim skupinama prikazana je na Slici 1. U 26 (96,3%) bolesnika riječ je o autoimunom obliku bolesti, dok je kod jednog (3,7%) bolesnika uzrok bolesti bilateralna adrenalektomija. Srednja vrijednost BMI-a iznosila je  $22,5 \pm 3,5$ , a srednje vrijednosti sistoličkog tlaka  $119,2 \pm 14$ , a dijastoličkog  $78,3 \pm 11,8$  mmHg. Srednja vrijednost (mmol/L) ukupnog kolesterola iznosi  $5,5 \pm 1,1$ , HDL-a  $1,4 \pm 0,4$ , LDL-a  $3,4 \pm 1,0$  te triglicerida  $1,7 \pm 1,3$ .



**Tablica 3.** Karakteristike bolesnika

		<b>n=27</b>
Spol	Žene	16 (59,3%)
	Muškarci	11 (40,7%)
Prosječna dob u trenutku dijagnoze (raspon)	Ukupno	40,6 (8 – 67)
	Žene	44,1 (8 – 66)
	Muškarci	35,5 (20 – 67)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		22,5 (3,5)
Sistolički tlak / dijastolički tlak (mmHg)		119,2 (14,0) / 78,3 (11,8)
Ukupni kolesterol (mmol/L)		5,5 (1,1)
HDL (mmol/L)		1,4 (0,4)
LDL (mmol/L)		3,4 (1,0)
Trigliceridi (mmol/L)		1,7 (1,3)
Uzrok Addisonove bolesti	Autoimuni	26 (96,3%)
	Kirurški	1 (3,7%)

Podaci su, izuzev spola, dobi i uzroka, izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Podaci o BMI-u su dobiveni na temelju 12 ispitanika, o tlaku 23, o LDL-u 19, a o ukupnom kolesterolu, HDL-u i trigliceridima na temelju 20 ispitanika.



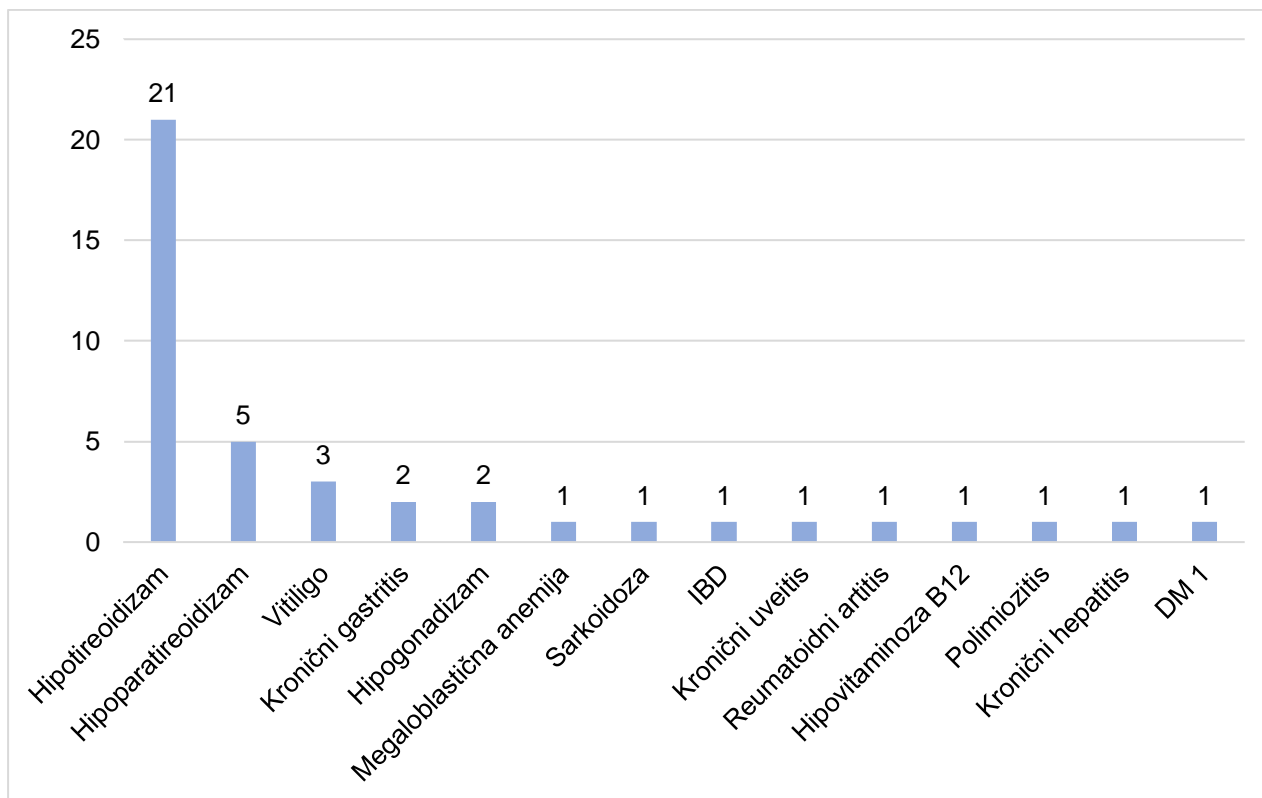
**Slika 1.** Raspodjela dobi u trenutku dijagnoze

Četiri (14,81%) bolesnika je imalo izolirani oblik Addisonove bolesti, dok je 10 (37,04%) bolesnika imalo jedan, 8 (29,63%) bolesnika dva, tri bolesnika (11,11%) tri te dva (7,41%) bolesnika četiri autoimuna komorbiditeta (Tablica 4.).

**Tablica 4.** Broj pridruženih autoimunih komorbiditeta po bolesniku

Broj pridruženih autoimunih komorbiditeta po bolesniku	n=27
0	4 (14,81%)
1	10 (37,04%)
2	8 (29,63%)
3	3 (11,11%)
4	2 (7,41%)

Najzastupljeniji autoimuni komorbiditet je bio hipotireoidizam (77,8%), a zatim hipoparatiroidizam (18,5%) te vitiligo (11,1%). Ostali autoimuni komorbiditeti su grafički prikazani na Slici 2.



**Slika 2.** Grafički prikaz autoimunih komorbiditeta

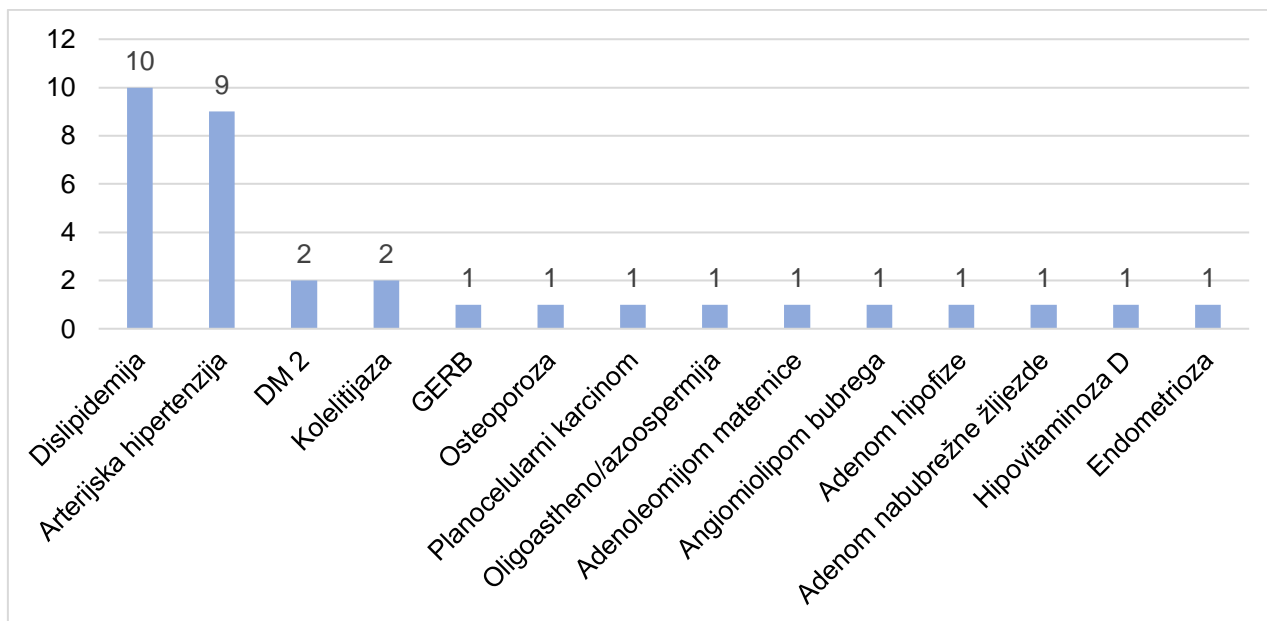
Osam bolesnika (29,6%) je , uz Addisonovu bolest, imalo pridružen samo hipotireoidizam, što se klasificira kao APS tip 2, dok je devet bolesnika (33,3%), uz APS tip 2, imalo pridruženu barem još jednu autoimunu bolest. APS tip 1, odnosno hipoparatiroidizam kao jedini autoimuni komorbiditet, pronađen je u samo jednog bolesnika (3,7%). U 4 ispitanika (14,8%) došlo je do preklapanja APS tipova 1 i 2, odnosno do koegzistencije hipoparatiroidizma i hipotireoidizma. Tablica 5. prikazuje detaljnu razdiobu po bolesnicima.

**Tablica 5.** Razdioba autoimunih komorbiditeta po bolesnicima

<b>Autoimuni komorbiditet</b>															
Hipotireoidizam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Hipoparatiroidizam	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Vitiligo	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Kronični gastritis	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+
Hipovitaminoza B12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Kronični hepatitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Polimiozitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Hipogonadizam	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Megaloblastična anemija	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Sarkoidoza	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IBD	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Kronični uveitis	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reumatoidni artritis	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
DM 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<b>n=23</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Znak „+“ označava prisutnost komorbiditeta, a „-“ odsutstvo.

Većina bolesnika (59,3%) bolovalo je od barem jednog komorbiditeta koji nije autoimune prirode. 37,1% bolesnika imalo je dislipidemiju, a 33,3% arterijsku hipertenziju, nakon čega slijede dijabetes mellitus tip 2 (7,4%) te kolelitijaza (7,4%). Ostali su komorbiditeti grafički prikazani na Slici 3.



**Slika 3.** Grafički prikaz ostalih komorbiditeta

## 5. RASPRAVA

Ova retrospektivna analiza obuhvaća 27 bolesnika koji su se liječili na Zavodu za endokrinologiju KBC-a Zagreb zbog Addisonove bolesti. Od 27 bolesnika, njih 59,3% su žene što odgovara rezultatima u već provedenim istraživanjima (5,10,18). Prosječna dob u trenutku dijagnoze je bila 40,6 godina, dok je u većini provedenih studija ta dob manja (6,10,24). Bolest je ranije dijagnosticirana u muškaraca (35,5 godina), nego u žena (44,1 godina), a takva je razlika zabilježena i u ostalim istraživanjima (10,19,24). Rijetke su studije u kojima su dostupni podaci o vrijednostima krvnoga tlaka i lipidograma, ali rezultati ove analize (sistolički tlak / dijastolički tlak  $119,2 \pm 14,0 / 78,3 \pm 11,8$ ; UK  $5,5 \pm 1,1$ ; HDL  $1,4 \pm 0,4$ ; LDL  $3,4 \pm 1,0$ ; trigliceridi  $1,7 \pm 1,3$ ) koreliraju s onima dobivenima analizom bolesnika u engleskim endokrinološkim klinikama (18). U gotovo svih bolesnika (96,3%) riječ je o autoimunom obliku bolesti, osim u jednog kod kojeg je bilateralna adrenalektomija uzrok bolesti. Takav rezultat korelira s drugim studijama u kojima je autoimunost najčešći uzrok Addisonove bolesti (5,7,9–11).

Većina bolesnika (85,19%) imalo je pridružen barem jedan autoimuni komorbiditet, što je zabilježeno i u velikom broju već provedenih studija gdje taj udio varira od 46,5% do 85,9% (3,5,10,19,24). Istraživanje provedeno u Švedskoj (10) pokazuje kako 42% bolesnika, uz Addisonovu bolest, boluje od još jedne, a 14% od dvije autoimune bolesti, dok u studiji u Poljskoj (24) manje od 20% bolesnika ima pridruženu samo jednu autoimunu bolest, ali gotovo 50% ima barem dva pridružena autoimuna komorbiditeta. U ovoj analizi 37,09% bolesnika imalo je pridružen jedan, a 29,03% dva autoimuna komorbiditeta.

Ovo istraživanje pokazuje kako su najčešće pridružene autoimune bolesti hipotireoidizam (77,8%), hipoparatiroidizam (18,5%) te vitiligo (11%). I u nizu studija

(5,8,10,19) hipotireoidizam je najčešći autoimuni komorbiditet, ali je udio niži (26,6%-41%). Rezultat ove analize pokazuje kako je udio bolesnika s hipotireoidizmom značajno veći, nego u općoj populaciji gdje prevalencija iznosi 0,2-5,3% (25). Visoki udio hipoparatiroidizma (18,5%) ne korelira s rezultatima u drugim studijama (0,98-1,2%) (3,11), dok vitiligo, kao komorbiditet, odgovara drugim istraživanjima (5,11,24). U raznim studijama (5,7,8,10) 10-14,1% ispitanika s Addisonovom bolešću ima pridružen dijabetes mellitus tip 1, dok ta proporcija u ovoj analizi iznosi 3,7%.

Ova analiza pokazuje kako je 59,3% bolesnika imalo pridružen barem jedan komorbiditet koji nije autoimune prirode. Najčešće je riječ o dislipidemiji (37,1%), arterijskoj hipertenziji (33,3%), dijabetesu mellitusu tip 2 (7,4%) te kolelitijazi (7,4%). Ograničen je broj studija koje su analizirale ostale komorbiditete, ali prema istraživanju provedenome u Švedskoj (10), značajno je manji udio bolesnika s dislipidemijom (10,7%) i arterijskom hipertenzijom (13,7%), nego u ovoj analizi što je možda posljedica korištenja različitih kriterija za definiranje navedenih poremećaja ili pak primjena previoske doze glukokortikoida koji se koriste u liječenju Addisonove bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

Retrospektivnom analizom 27 bolesnika s Addisonovom bolešću ustanovljeno je da je većina bolesnika (85,19%) imalo pridružen barem jedan autoimuni komorbiditet, od kojih su najučestaliji hipotireoidizam (77,8%), hipoparatiroidizam (18,5%) te vitiligo (11%). Također je 59,3% bolesnika bolovalo od ostalih komorbiditeta, od kojih su najučestaliji dislipidemija (37,1%) i arterijska hipertenzija (33,3%). Ovi rezultati ukazuju na visoku prevalenciju pridruženih autoimunih bolesti, ponajviše bolesti štitnjače i doštitnih žlijezda, te na nužnost detaljnije liječničke obrade usmjerene na dijagnosticiranje i liječenje pridruženih bolesti.



## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Tini Dušek, na pomoći, savjetima i potpori pruženoj tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, bratu te svim prijateljima koji su bili uz mene i pružili mi neizmjernu podršku tijekom studiranja.

## 8. LITERATURA

1. Šarčević B, Damjanov I, Pešutić-Pisac V. Bolesti endokrinoga sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, urednici. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 690-691.
2. Costanzo LS. Physiology. 4. izd. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. str. 418.
3. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):367-73. DOI: 10.1530/EJE-13-0756.
4. Betterle C. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(12):1407-1433. DOI: 10.1007/s40618-019-01079-6.
5. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, i suradnici. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4882-90. DOI: 10.1210/jc.2009-1368.
6. Björnsdóttir S, Sundström A, Ludvigsson JF, Blomqvist P, Kämpe O, Bensing S. Drug Prescription Patterns in Patients With Addison's Disease: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2009-18. DOI: 10.1210/jc.2012-3561.
7. Kong MF, Jelkoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(6):757-61. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02790.x.
8. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway: Prevalence and incidence of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jun;56(6):787-91. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
9. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, i suradnici. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):773-84. DOI: 10.1530/EJE-13-0528.
10. Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, i suradnici. Clinical and immunological characteristics of Autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):379-389. DOI: 10.1210/jc.2016-2522.
11. Zelissen PMJ, Bast EJEG, Crouchs RJM. Associated Autoimmunity in Addison's Disease. *J Autoimmun.* 1995;8(1):121-30. DOI: 10.1006/jaut.1995.0009.
12. Guttman PH. Addison's disease—a statistical analysis of 566 cases and a study of the pathology. *Arch Pathol.* 1930;10:742, 896.
13. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. U: Jameson JL, urednik. *Harrison's endocrinology* [Internet]. 2. izd. New York: McGraw-Hill Medical; 2010 [pristupljeno 28.4.2022.]. str. 521-524. Dostupno na:

<https://books.google.hr/books?id=6AA8NxHzgV8C&printsec=copyright&hl=hr#v=onepage&q&f=false>

14. Husebye E, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):147-57. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.004.
15. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease - An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(3):157-163. DOI: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
16. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 978-979.
17. Vrbanc D. Poremećaji funkcije nadbubrežne žlijezde. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija, knjiga prva.* 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 386-387.
18. Leelarathna L, Breen L, Powrie JK, Thomas SM, Guzder R, McGowan B, i suradnici. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocr.* 2010;38(1):113–7. DOI: 10.1007/s12020-010-9359-8.
19. Olafsson AS, Sigurjonsdottir HA. Increasing Prevalence Of Addison Disease: Results From A Nationwide Study. *Endocr Pract.* 2016;22(1):30–5. DOI: 10.4158/EP15754.OR.
20. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(1):54–66. DOI: 10.1590/s0004-27302012000100009.
21. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):91–8. DOI: 10.1007/s40618-017-0740-9.
22. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A, i suradnici. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat.* 2017;12(11–12):413–51. DOI:10.15836/ccar2017.413.
23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
24. Fichna M, Fichna P, Gryczyńska M, Walkowiak J, Żurawek M, Sowiński J. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. *Endocr.* 2010;37(2):349–60. DOI: 10.1007/s12020-010-9312-x.
25. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, i suradnici. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–16. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 24.1.1997. godine u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Vrbani nakon koje upisujem V. gimnaziju. 2015. godine nastavljam svoje školovanje upisom na Medicinski fakultet u Zagrebu. Bio sam aktivni član Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Tijekom pandemije COVID-19 volontirao sam u Pozivnom centru za praćenje oboljelih i njihovih kontakata. Od 11. do 12. lipnja 2022. pohađao sam 8. StEPP Trauma edukaciju. Koautor sam znanstvenog rada pod nazivom „Sukob interesa u zdravstvu – ispitivanje stavova studenata medicine i doktora medicine o odnosima liječnika i farmaceutske industrije“. Tečno govorim engleski jezik te se služim njemačkim jezikom.