

Kožne manifestacije endokrinih poremećaja

Duliba, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:678598>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-07**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Duliba

**Kožne manifestacije endokrinih
poremećaja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Romane Čević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DM – *diabetes mellitus*

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

UZV – ultrazvuk

UV – ultraljubičasto

NL – *necrobiosis lipoidica*

TNF – čimbenik tumorske nekroze

PUVA – fotokemoterapija

MR – magnetska rezonancija

IVIg – intravenski imunoglobulini

AN – *acanthosis nigricans*

IGF-1 – čimbenik rasta sličan inzulinu 1

OM – osteomijelitis

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

HLA – humani leukocitni antigen

Ig – imunoglobulin

IL – interleukin

AI – autoimuni

AA – *alopecia areata*

JAK – Janus kinaza

ACTH – adrenokortikotropni hormon

MSH – hormon stimulacije melanocita

PCOS – sindrom policističnih jajnika

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. ŠEĆERNA BOLEST	1
1.1. Uvod.....	1
1.2. Klasifikacija kožnih promjena u šećernoj bolesti.....	1
1.3. Kožne manifestacije šećerne bolesti.....	2
1.3.1. Dijabetička dermopatija.....	2
1.3.2. Dijabetičko stopalo.....	2
1.3.3. <i>Bullosis diabeticorum</i>	3
1.3.4. <i>Necrobiosis lipoidica</i>	4
1.3.5. <i>Scleredema diabeticorum</i>	5
1.3.6. Sklerodermiji slične kožne promjene.....	5
1.4. Nespecifični kožni znakovi i simptomi.....	6
1.4.1. <i>Acanthosis nigricans</i>	6
1.4.2. Eruptivni ksantomi.....	6
1.4.3. Akrohordoni.....	7
1.4.4. Pruritus.....	7
1.4.5. <i>Keratosis pilaris</i>	7
1.4.6. Stečene ihtioziformne promjene.....	8
1.4.7. Stečena perforirajuća dermatoza.....	8
1.5. Dermatološke bolesti povezane s DM.....	9
1.5.1. Generalizirani <i>granuloma annulare</i>	9
1.5.2. <i>Lichen planus</i>	9
1.5.3. Psorijaza.....	10
1.5.4. Vitiligo.....	10
1.5.5. Kožne infekcije.....	11
1.5.5.1. Bakterijske infekcije.....	11
1.5.5.2. Gljivične infekcije.....	13
2. POREMEĆAJI ŠTITNJAJE.....	14
2.1. HIPOTIREOZA.....	14
2.1.1. Uvod.....	14

2.1.2. Kožne manifestacije hipotireoze.....	15
2.1.2.1. Generalizirani miksedem.....	15
2.1.2.2. Suha, hladna i blijeda koža.....	15
2.1.2.3. Alopecija.....	16
2.1.2.4. Karotenemija.....	16
2.2. HIPERTIREOZA.....	16
2.2.1. Uvod.....	17
2.2.2. Kožne manifestacije hipertireoze.....	17
2.2.2.1. Pretibijalni miksedem.....	17
2.2.2.2. Tireoidna akropahija.....	18
2.2.2.3. Topla, vlažna i glatka koža.....	18
2.2.2.4. Palmarni eritem i teleangiektazije.....	19
2.3. AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNJAČE.....	19
2.3.1. Uvod.....	19
2.3.2. Kožne manifestacije autoimunih bolesti štitnjače.....	20
2.3.2.1. Kronična urtikarija.....	20
2.3.2.2. <i>Dermatitis herpetiformis</i>	21
2.3.2.3. Vitiligo.....	21
2.3.2.4. <i>Alopecia areata</i>	21
3. POREMEĆAJI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE.....	22
3.1. CUSHINGOV SINDROM.....	22
3.1.1. Uvod.....	22
3.1.2. Kožne manifestacije Cushingovog sindroma.....	23
3.1.2.1. Strije.....	23
3.1.2.2. Steroidne akne.....	23
3.1.2.3. Atrofija kože.....	24
3.1.2.4. Gljivične infekcije.....	24
3.1.2.5. Ostale kožne manifestacije.....	25
3.2. ADDISONOVA BOLEST.....	26
3.2.1. Uvod.....	26
3.2.2. Kožne manifestacije Addisonove bolesti.....	27
3.2.2.1. Hiperpigmentacija.....	27

3.2.2.2. Rigidne ušne školjke.....	27
3.2.2.3. <i>Alopecia areata</i>	28
3.2.2.4. Vitiligo.....	28
4. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA.....	29
4.1. Uvod.....	29
4.2. Kožne manifestacije sindroma policističnih jajnika.....	29
4.2.1. Hirzutizam.....	29
4.2.2. <i>Acne vulgaris</i>	30
4.2.3. Androgena alopecija.....	31
4.2.4. Seboroični dermatitis.....	32
4.2.5. <i>Acanthosis nigricans</i>	33
5. ZAHVALE.....	34
6. LITERATURA.....	35
7. ŽIVOTOPIS.....	44

SAŽETAK

Kožne manifestacije endokrinih poremećaja

Iva Duliba

Hormoni sudjeluju u regulaciji fizioloških procesa u svim organskim sustavima, uključujući kožu. Endokrini sustav i koža u interakciji su putem kompleksnih mehanizama te endokrini poremećaji, zbog manjka ili viška određenih hormona, dovode do promjena u morfologiji i funkciji kože. Kožne manifestacije mogu poslužiti kao marker endokrinih poremećaja, a ponekad mogu biti i prva manifestacija endokrinog poremećaja. Iako pojedine kožne manifestacije mogu biti patognomonične za podležecu endokrinopatiju, većina je nespecifična i zahtijeva pažljivu evaluaciju. Neke se kožne manifestacije mogu prepoznati kliničkim pregledom, dok je za druge potrebna biopsija i patohistološka analiza. Važno je odabrati ispravne dijagnostičke metode radi otkrivanja podležece endokrinopatije u svrhu zaobilaženja simptomatskog liječenja kožnih lezija i propisivanja primjerenog liječenja endokrinog poremećaja. Šećerna bolest, čija je incidencija u stalnom porastu, dovodi do brojnih komorbiditeta ako se ne liječi na vrijeme. Ako se poremećaji štitnjače ne dijagnosticiraju na vrijeme mogu imati značajan učinak na organizam zbog njihove uloge u regulaciji srčane i gastrointestinalne funkcije, razvoju i funkciji mozga, fizičkom razvoju i staničnom metabolizmu. Cushingov je sindrom povezan sa smanjenom kvalitetom života i povišenom smrtnosti zbog prisutnih komorbiditeta poput metaboličkog sindroma i hipertenzije koji značajno povisuju kardiovaskularni rizik. Najteža je klinička manifestacija Addisonove bolesti adrenalna kriza. Sindrom policističnih jajnika povezuje se s inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze i promjenama u metabolizmu lipida, a navedeno predstavlja faktore rizika za kardiovaskularnu bolest. Ovaj rad prikazuje navedene endokrinopatije i s njima povezane kožne manifestacije u svrhu što ranijeg otkrivanja endokrinih poremećaja kako bi se spriječile njihove komplikacije. Također su opisane dijagnostičke metode i terapija kožnih lezija i endokrinih poremećaja.

Ključne riječi: endokrini poremećaji, kožne promjene, dermatovenerologija

SUMMARY

Skin manifestations of endocrine disorders

Iva Duliba

Hormones regulate physiological processes in every organ system, including the skin. The endocrine system and the skin interact through complex mechanisms, and endocrine disorders, due to the lack or excess of certain hormones, lead to changes in the morphology and function of the skin. Skin manifestations can serve as markers of endocrine disorders, sometimes being the first manifestation of an endocrine disorder. Although some skin manifestations may be pathognomonic of an underlying endocrinopathy, most are nonspecific and require careful evaluation. Some skin manifestations can be recognized on physical examination, while others require biopsy and pathohistological analysis. It is important to choose the correct diagnostic methods for detecting the underlying endocrinopathy in order to bypass the symptomatic treatment of skin lesions and to prescribe the appropriate treatment of the endocrine disorder. Diabetes mellitus, whose incidence is constantly increasing, leads to numerous comorbidities if not treated on time. If thyroid disorders are not diagnosed in time, they can have a significant effect on the body due to their role in the regulation of cardiac and gastrointestinal function, development and function of the brain, physical development, and cellular metabolism. Cushing's syndrome is associated with reduced quality of life and increased mortality due to its attributed comorbidities such as metabolic syndrome and hypertension, which significantly increase cardiovascular risk. Adrenal crisis is the most severe clinical manifestation of Addison's disease. Polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance, glucose intolerance and changes in lipid metabolism, all of which are risk factors for cardiovascular disease. This paper is an overview of the mentioned endocrinopathies and their attributed skin manifestations, with the purpose to detect endocrine disorders as early as possible in order to prevent their complications. Diagnostic methods and therapy of skin lesions and endocrine disorders are described as well.

Key words: endocrine disorders, skin changes, dermatovenerology

1. ŠEĆERNA BOLEST

1.1. Uvod

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* (DM) kronični je poremećaj metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina karakteriziran povišenom razinom glukoze u krvi. Razlikujemo tip 1 i tip 2 šećerne bolesti. DM tip 1 autoimuna je bolest u kojoj dolazi do uništenja beta stanica Langerhansovih otočića gušterače i posljedičnog smanjenog lučenja inzulina. Najčešće započinje prije puberteta, a genetika ima značajnu ulogu u nastanku ove bolesti. U podlozi DM tipa 2 rezistencija je perifernih tkiva na inzulin. Češće se javlja u odrasloj populaciji te je povezan s pretilosti i manjkom tjelesne aktivnosti. Prema podacima iz 2021. godine procjenjuje se da u svijetu 537 milijuna odraslih osoba dobi od 20 do 79 godina boluje od dijabetesa, od toga 61 milijun u Europi. Pretpostavlja se da će do 2030. godine od dijabetesa bolovati 643 milijuna osoba dobi od 20 do 79 godina. (1)

1.2. Klasifikacija kožnih promjena u šećernoj bolesti

Kožne su promjene u šećernoj bolesti raznolike, a dijele se na: kožne manifestacije šećerne bolesti, nespecifične kožne znakove i simptome te dermatološke bolesti povezane s DM. U kožne manifestacije DM ubrajaju se dijabetička dermopatija, dijabetičko stopalo, *bullosis diabetorum*, *necrobiosis lipoidica*, *scleredema diabetorum* i sklerodermiji slične kožne promjene. U nespecifične kožne znakove i simptome ubrajaju se *acanthosis nigricans*, eruptivni ksantomi, akrohordoni, pruritus, *keratosis pilaris*, stečene ihtioziformne promjene i stečena perforirajuća dermatoza. Dermatološke bolesti povezane s DM čine generalizirani *granuloma annulare*, *lichen planus*, psorijaza, vitiligo i kožne infekcije. (2,3)

1.3. Kožne manifestacije šećerne bolesti

1.3.1. Dijabetička dermopatija

Dijabetička dermopatija najčešća je kožna manifestacija šećerne bolesti koja se javlja u do 70% dijabetičara. (4) Češće je prisutna u starijih pacijenata, muškaraca i kod duljeg trajanja bolesti. Pretpostavlja se da su uzrok ovim promjenama mikrovaskularne komplikacije dijabetesa te se uz dijabetičku dermopatiju često javljaju retinopatija, nefropatija i neuropatija. (5) Očituje se smeđim dobro ograničenim ulceracijama, makulama i papulama promjera do 1 cm. Lezije su samolimitirajuće te nestaju unutar jedne do dvije godine ostavljajući atrofične i hipopigmentirane ožiljke. (6) Najčešće su smještene pretibijalno, asimptomatske su, bilateralne i asimetrične, a rijetko se mogu naći i na bedrima, rukama i trupu. Dijagnoza se postavlja na temelju postojanja četiri ili više karakterističnih lezija. Biopsija se ne radi rutinski kako bi se izbjegla trauma zbog usporenog cijeljenja rana u dijabetičara. Ipak ju je potrebno napraviti kod atipične prezentacije i lokalizacije lezija. Histopatološki nalaz pokazuje atrofiju dermalnih papila, ektravazaciju eritrocita, depoziciju hemosiderina te proliferaciju fibroblasta i edem papilarnog dermisa. Nema efektivnog lijeka za dijabetičku dermopatiju. (5) Broj lezija povezan je s razinom HbA1c, a dermopatija se rjeđe javlja u pacijenata na inzulinu, nego u onih koji uzimaju oralne antidijabetike. (7)

1.3.2. Dijabetičko stopalo

Dijabetičko stopalo značajan je uzrok morbiditeta, mortaliteta, hospitalizacije i smanjene kvalitete života dijabetičara. 19-34% dijabetičara razvit će ulkus tijekom života. Čak 40% izliječenih ulkusa ponovno se javlja unutar jedne godine, a 65% unutar pet godina od izlječenja. Nastanku pridonose mehanička trauma, dijabetička angiopatija i neuropatija. Senzorna neuropatija uzrokuje parestezije i utrnulost stopala. Motorna neuropatija troši unutarnje mišiće stopala te dovodi do preraspodjele pritiska na glavama metatarzalnih kostiju. Autonomna neuropatija uzrokuje suhu ili jako vlažnu kožu, gubitak dlaka i lomljive nokte. (8) Kao posljedica ovih procesa nastaje ishemični, neuropatski ili mješoviti ulkus. Ishemični ulkus nastaje na slabo perfundiranom dijelu stopala, često oko lateralnog dijela glave 5. metatarzalne kosti i oko medijalnog dijela glave 1.

metatarzalne kosti te je praćen boli. Neuropatski ulkus je češći, bezbolan, a nastaje na području pritiska te je često okružen kalusom. Mješoviti oblik kombinacija je prethodnih dvaju oblika. (8,9) Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom stopala. Potrebno je opisati lokaciju, veličinu i dubinu ulkusa te prisutnost sekrecije i neugodnog mirisa koji ukazuju na infekciju. Pri pregledu stopala palpavaju se arterija *dorsalis pedis* i arterija *tibialis posterior*. Ako puls nije palpabilan pacijenta se šalje na *Color Doppler* ultrazvuk (UZV) donjih udova. Pri neurološkom pregledu traže se znakovi periferne senzorne, motorne i autonomne neuropatije. (8) Komplikacije dijabetičkog stopala su infekcije, osteomijelitis, gangrena, Charcotovo stopalo i deformiteti. Cijeljenje ulkusa je usporeno zbog imunosupresije, stoga je u liječenju potreban multidisciplinarni tim. Ulkusi se preveniraju nošenjem ortopedskih cipela i redovitom higijenom stopala, a liječe se kontrolom glikemije, kirurškim debridmanom, različitim oblozima, hiperbaričnom oksigenoterapijom, kožnim presatcima i antibioticima kod prisutne infekcije. (3) Za prekrivanje nekrotičnih ulkusa koriste se hidrokoloidni oblozi ili oblozi od hidrogela. Oblozi s alginatima koriste se za prekrivanje dubokih rana, a oblozi s faktorima rasta za oblaganje epitelizirajućih rana. Za inficirane rane koriste se antimikrobni oblozi sa srebrom. (10)

1.3.3. *Bullosis diabeticorum*

Bullosis diabeticorum je bolest karakterizirana bezbolnim, neupalnim i sterilnim bulama prisutna u približno 0,5% dijabetičara. Najčešće se javlja u osoba koje dulje vrijeme boluju od dijabetesa te se dva puta češće javlja u muškaraca. Ponekad se bule mogu pojaviti i u predijabetičkom stanju te ukazivati na poremećenu toleranciju glukoze. (5) Etiologija nije u potpunosti poznata, ali se pretpostavlja da mikroangiopatija ima ulogu u nastanku ovih lezija budući da većina osoba s *bullosis diabeticorum* boluje i od neuropatije i nefropatije. Od ostalih uzroka spominju se trauma, poremećaj metabolizma kalcija i magnezija te ultraljubičasto (UV) zračenje. (11) Najčešće su zahvaćene potkoljenice, gležnjevi i stopala, ali se lezije mogu naći i na podlakticama, šakama i trupu. Bule su veličine od 0,5 do 5 cm te su asimptomatske, iako ponekad može biti prisutan osjećaj pečenja. Sadrže bezbojnu sterilnu tekućinu ili gnojnu ako se

razvila sekundarna bakterijska infekcija. Nastaju naglo, samolimitirajuće su i obično nestaju za 2 do 6 tjedana, iako se često ponovno javljaju. Cijele bez ožiljka. (5,11) Lezije je potrebno biopsirati te napraviti test imunofluorescencije radi isključenja autoimunih buloznih dermatoz. Terapija se temelji na prevenciji sekundarnih bakterijskih infekcija, a veće bule moguće je drenirati. (9) Rekurentna *bullosis diabeticorum* liječi se transplantacijom mezenhimalnih matičnih stanica koštane srži. (11)

1.3.4. *Necrobiosis lipoidica*

Necrobiosis lipoidica (NL) kronična je granulomatozna bolest kože koja se javlja u 0,3 do 1,2% dijabetičara. Čak 77% bolesnika čine žene, a bolest se najčešće javlja u dobi od 30 do 40 godina. U 14% slučajeva javlja se prije dijagnoze dijabetesa. Nepoznate je etiologije. Postoje brojne teorije, ali je najviše prihvaćeno da mikroangiopatske promjene s posljedičnom degeneracijom kolagena i taloženje imunokompleksa uzrokuju ovu bolest. (12) NL započinje crveno-smeđim papulama i plakovima koji progrediraju u žuto-smeđe atrofične plakove s površinskim teleangiektazijama. Lezije su najčešće bilateralne i smještene pretibijalno te pokazuju Koebnerov fenomen. Osim pretibijalno, mogu biti smještene i na gornjim ekstremitetima, licu i vlasištu. Lezije su najčešće asimptomatske, ali mogu biti prisutni hipoestezija i svrbež. U otprilike trećini lezija razvije se ulceracija s čijim se nastankom može pojaviti bol. Ulceracije obično nastaju nakon manje traume, češće su u muškaraca te se mogu sekundarno inficirati ili rjeđe prijeći u planocelularni karcinom. (3) Dijagnoza se postavlja na temelju pregleda dermoskopom i biopsije. Nema efektivnog lijeka za NL, a 17% lezija nestaje spontano. Preporuča se izbjegavati kontaktne sportove i nositi dugačke čarape kako bi se zahvaćeno područje zaštitilo od traume. Terapijski se koriste topikalni i intralezionalni kortikosteroidi, dipiridamol, acetilsalicilna kiselina, anti-TNF protutijela, UV zračenje, fotokemoterapija (PUVA) i inhibitori kalcineurina. (5,12)

1.3.5. *Scleredema diabeticorum*

Scleredema diabeticorum bolest je vezivnog tkiva koja se javlja u 2,5-14% dijabetičara. Najčešća je u sredovječnih muškaraca s dugogodišnjim dijabetesom, lošom kontrolom glikemije, mikroangiopatijom i ovisnosti o inzulinu. (5) Etiologija je nepoznata. Pretpostavlja se da zbog ireverzibilne glikozilacije kolagena i promjene u aktivnosti kolagenaze fibroblasti proizvode više kolagena i mucina. Također se pretpostavlja da mikroangiopatija i hipoksija imaju ulogu u povećanom stvaranju navedenih glikoproteina. (13) Bolest se prezentira kao simetrična bezbolna induracija kože vrata, ramena i gornjeg dijela leđa. Može dovesti do hipoestezije zahvaćene kože i ograničenja pokretljivosti te posljedično restriktivnih smetnji disanja. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se biopsijom. Histopatološki nalaz pokazuje zadebljanje retikularnog dermisa sa snopovima kolagena razdvojenim depozitima mucina. UZV i magnetska rezonancija (MR) pokazuju obujam zahvaćenog tkiva. (5) Iako odgovor na terapiju nije zadovoljavajuć, postoje brojne terapijske opcije. Kao lokalna terapija koriste se topikalni kortikosteroidi, lokalna PUVA i terapija elektronskim snopom. U sistemske terapiji koriste se sistemski kortikosteroidi, imunosupresivi, intravenski imunoglobulini (IVIg) i kolhicin. U svrhu povećanja opsega pokreta koristi se fizikalna terapija. (13)

1.3.6. Sklerodermiji slične kožne promjene

Sklerodermiji slične kožne promjene karakterizira zadebljanje, induracija i voštani izgled kože dorzuma prstiju, proksimalnih interfalangealnih zglobova i metakarpofalangealnih zglobova. Javljaju se u 10-50% dijabetičara. Promjene su povezane s duljinom trajanja bolesti, suhim dlanovima i mikrovaskularnim komplikacijama dijabetesa. Uzrok je ovih promjena nakupljanje naprednih završnih proizvoda glikacije i nakupljanje šećernih alkohola u gornjem sloju dermisa. (2) Za razliku od sklerodermije nisu prisutni atrofija dermisa, teleangiektazije, edem, Raynaudov fenomen i bol. Promjene su bezbolne, simetrične i bilateralne. Progresivne su, dovode do ograničenja pokreta, a mogu se proširiti na ruke i leđa. Dijagnoza se postavlja palpacijom promjena i biopsijom. Histopatološki nalaz pokazuje zadebljanje dermisa i akumulaciju vezivnog tkiva u retikularnom dermisu s povećanim brojem križnih veza

kolagena. Terapijsku ulogu ima kontrola glikemije inzulinskom pumpom, inhibitori aldoza reduktaze i fizikalna terapija, koja se koristi u pacijenata s ograničenom pokretljivošću. (14)

1.4. Nespecifični kožni znakovi i simptomi

1.4.1. *Acanthosis nigricans* (AN)

Acanthosis nigricans je smeđe-crna hiperpigmentacija u obliku baršunastih plakova. Najčešće je smještena u intertriginoznim područjima poput vratnih nabora, pazuha, submamarnog prostora i prepona. Smatra se da je AN biljeg inzulinske rezistencije te postoji značajna povezanost između AN i hiperinzulinemije, hiperglikemije, pretilosti i dislipidemije. Pacijenti s AN pod većim su rizikom za razvoj DM tipa 2 i metaboličkog sindroma. (15) Nastaje zbog hiperinzulinemije koja aktivira receptore čimbenika rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1) na keratinocitima i fibroblastima te potiče njihovu proliferaciju. Dijagnosticira se na temelju kliničke slike i biopsije. Histopatološki nalaz pokazuje epidermalnu hiperkeratozu i blagu akantozu te papilomatozu. (2) Uklanja se liječenjem osnovne bolesti- smanjenjem tjelesne težine, povećanjem tjelesne aktivnosti i metforminom. Iz kozmetičkih razloga mogu se koristiti topikalni retinoidi, analozi vitamina D, keratolitici, laser i kemijski piling. (15)

1.4.2. Eruptivni ksantomi

Eruptivni su ksantomi grupirane žute papule promjera od 1 do 4 mm koje mogu biti okružene blagim eritemom. Patognomonični su za hipertrigliceridemiju te 8,5% pacijenata s trigliceridima višim od 20 mmol/L razvije eruptivne ksantome. (16) Kod dijabetičara se eruptivni ksantomi javljaju i pri manjim koncentracijama triglicerida, a prisutni su u 1% DM tipa 1 i u 2% DM tipa 2. Nastaju zbog manjka inzulina koji smanjuje aktivnost lipoprotein lipaze te dovodi do nakupljanja lipoproteina vrlo male gustoće i hilomikrona. Njih zatim fagocitiraju makrofazi koji se pretvaraju u pjenušave stanice te se talože u stijenke krvnih žila i kožu. Najčešće su asimptomatske, ali mogu izazvati svrbež. Predilekcijska mjesta papula su gluteusi i ekstenzorne strane ekstremiteta. (3) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i biopsije. Histopatološki nalaz pokazuje nakupljanje

pjenušavih stanica, limfocita i neutrofila u dermisu. Ksantomi nestaju liječenjem osnovne bolesti- kontrolom glikemije i sniženjem serumskih triglicerida. Važno ih je liječiti kako bi se smanjila progresija sistemske ateroskleroze. (16)

1.4.3. Akrohordoni

Akrohordoni ili meki fibromi su benigne, mekane, pedunkulirane tvorbe. Uzrokuje ih povećana stimulacija receptora IGF-1 zbog hiperinzulinemije i posljedična proliferacija keratinocita u područjima siromašnim elastinom. Mogu biti hiperpigmentirani ili boje kože, a najčešće su smješteni na očnim kapcima, vratu, pazusima i preponama. (17,18) Dokazana je povezanost broja akrohordona s vrijednosti glukoze u krvi natašte. Pacijenti s više od 30 akrohordona, kao i pacijentice s akrohordonima ispod grudi imaju povećan rizik za razvoj DM. Također se pretpostavlja da akrohordoni imaju veću prognostičku vrijednost za DM od pretilosti. (19) Dijagnosticiraju se na temelju kliničke slike, a uklanjaju se iz kozmetičkih razloga elektrokoagulacijom, *snip* ekscizijom ili kriokirurgijom. (18)

1.4.4. Pruritus

Pruritus je neugodan osjećaj koja se javlja u između 18,4 i 27,5% pacijenata s DM tipa 2 te im značajno narušava kvalitetu života. U patogenezi dijabetičkog pruritusa ulogu imaju polineuropatija i kseroza. (20) Pruritus je prisutan bez primarne lezije kože, a može biti generalizirani ili, češće, lokalizirani. Najčešće su zahvaćeni skalp, trup, gležnjevi, stopala i genitalije. Pruritus u genitalnoj i perianalnoj regiji može ukazivati na infekciju kandidom. U terapiji se koriste topikalni emolijensi koji hidratiziraju kožu te smanjuju transepidermalni gubitak vode i svrbež, antiepileptici poput gabapentina i pregabalina ili topikalni kapsaicin. U slučaju infekcije kandidom koriste se antifungici. (3)

1.4.5. *Keratosis pilaris*

Keratosis pilaris karakteriziraju ružičasto-crvene monomorfne folikularne papule koje se najčešće javljaju u adolescenata. Etiologija je nepoznata i najvjerojatnije multifaktorijalna. Smatra se da hiperandrogenizam kao posljedica hiperinzulinemije uzrokuje proliferaciju keratinocita pilosebacealne jedinice

dlačnog folikula. (17) Papule su najčešće smještene na ekstenzornim stranama proksimalnih dijelova gornjih i donjih ekstremiteta i na stražnjici. Asimptomatske su, a ponekad mogu zahvatiti lice, trup i distalne ekstremitete. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i pregleda dermoskopom. Dermoskop pokazuje abnormalnosti dlačnog folikula, tanku, kratku i zavijenu dlaku, ljuskanje i eritem. *Keratosis pilaris* liječi se iz kozmetičkih razloga, a u terapiji se koriste topikalni emolijensi i keratolitici, laser, topikalni retinoidi i kemijski piling. (21)

1.4.6. Stečene ihtioziformne promjene

Stečene ihtioziformne promjene karakterizira simetrična suhoća ili ljuskavi plakovi. Prisutne su u između 22 i 48% pacijenata s DM tipa 1 te se javljaju na samom početku bolesti. Uzrokovane su nakupljanjem naprednih završnih proizvoda glikacije koji poremećuju adheziju stanica u *stratum corneum* i mikroangiopatijom. Najčešće su smještene na anteriornoj strani potkoljenice, iako se mogu naći i na rukama i stopalima. Liječe se topikalnim emolijensima i keratolicima, a najuspješniji je terapijski postupak kontrola glikemije. (3,17)

1.4.7. Stečena perforirajuća dermatoza

Stečena perforirajuća dermatoza kronična je bolest kože koju karakterizira transepidermalna migracija dermalnih komponenti. Obično se javlja u pacijenata s dugogodišnjim DM i kroničnim zatajenjem bubrega te je češća u Afroamerikanaca. Patogeneza je nedovoljno istražena, a pretpostavlja se da ulogu u nastanku ove dermatoze imaju trauma, glikozilacija dermalnih komponenti i metabolički proizvodi uremije. (2) Bolest se prezentira kao kupolaste papule i noduli s hiperkeratotičnim čepom. Lezije se najčešće javljaju na trupu i ekstremitetima, praćene su svrbežom i pokazuju Koebnerov fenomen. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i biopsije. Histopatološki nalaz pokazuje infiltraciju limfocita, nedostatak ili degeneraciju komponenti vezivnog tkiva dermisa i transepidermalnu ekstruziju keratotičnog materijala. (3) U liječenju je najvažnija kontrola glikemije i uklanjanje svrbeža. Ostale terapijske opcije uključuju topikalne i sistemske kortikosteroide, fototerapiju, sistemske

retinoide i alopurinol. Transplantacija bubrega također djeluje na uklanjanje lezija, za razliku od dijalize koja na lezije nema nikakav učinak. (6,18)

1.5. Dermatološke bolesti povezane s DM

1.5.1. Generalizirani *granuloma annulare*

Generalizirani *granuloma annulare* upalna je granulomatozna bolest kože koja se javlja u između 0,5 i 10% dijabetičara. Može prethoditi drugim simptomima DM, a najčešće se javlja u djece i mlađih odraslih. (22) Pretpostavlja se da u patogenezi ove bolesti ulogu ima *upregulacija* Th1 i JAK-STAT signalnog puta. (23) Bolest se prezentira s najmanje 10 malih papula koje mogu biti eritematozne, ljubičaste, smeđe ili boje kože. Smještene su simetrično na trupu, ekstremitetima i vratu. Papule centralno involuiraju i formiraju hipopigmentirane ili hiperpigmentirane prstenove uzdignutih rubova. Veličina lezija je od 0,5 do 5 cm. Najčešće su asimptomatske, ali mogu biti praćene svrbežom. (3,22) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i biopsije. Patohistološki nalaz pokazuje fokalnu degeneraciju kolagena, histiocitozu i taloženje mucina. Lezije su samoograničavajuće, a liječenje je moguće iz kozmetičkih razloga. U liječenju se koriste topikalni ili intralezionalni kortikosteroidi, topikalni inhibitori kalcineurina, krioterapija i laser. Bolest je često rezistentna na lokalnu terapiju pa se u liječenju mogu koristiti sistemski kortikosteroidi, dapson, hidroksiklorokin, metotreksat, pentoksifilin, imunomodulatori, fototerapija i biološka terapija. (22,23)

1.5.2. *Lichen planus*

Lichen planus je upalna recidivirajuća bolest koja se pojavljuje u 2 do 5% dijabetičara, a čak 25% pacijenata s *lichen planusom* ima dijabetes. Etiologija je nepoznata, a pretpostavlja se da ulogu u nastanku imaju CD8+ limfociti T i Th1 imunološki odgovor. *Lichen planus* može zahvatiti kožu, usnu šupljinu, genitalne organe, tjeme, nokte i jednjak. U dijabetičara je nešto češće zahvaćena usna šupljina. Prezentira se poligonalnim eritematoznim papulama koje mogu tvoriti i veće plakove. Na površini papula mogu se vidjeti Wickhamove strije. Promjene su praćene jakim svrbežom te je prisutan Koebnerov fenomen. Najčešće su

zahvaćeni zapešća i gležnjevi. Oralni se *lichen planus* prezentira asimptomatskim bijelim plakovima s retikularnim uzorkom. (6,18) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda i biopsije. U liječenju se koriste topikalni i sistemski kortikosteroidi, fototerapija i PUVA, retinoidi, metotreksat, hidroksiklorokin i dapson. (9)

1.5.3. Psorijaza

Psorijaza je kronična upalna bolest kože koja se nasljeđuje poligenski. Iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi, pokazuje bimodalnu distribuciju. Najčešće se pojavljuje u dobi između 20 i 39 godina te između 50 i 69 godina. (24) U patogenezi psorijaze glavnu ulogu ima kronična upala u kojoj dolazi do lučenja citokina te posljedične nekontrolirane proliferacije keratinocita i disfunkcionalne diferencijacije te neovaskularizacije. (24,25) Karakteristična je promjena oštro ograničen eritematozni plak prekriven srebrno-bijelim ljuskama. Promjene su najčešće smještene na vlasištu, laktovima, koljenima, rukama, stopalima, trupu i noktima. Provocirajući čimbenici mogu biti mehaničke ozljede, infekcije, lijekovi i stres. (6) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda, a kod atipične prezentacije potrebna je biopsija i patohistološka analiza. U liječenju blage psorijaze, koja zahvaća do 5% površine tijela, koriste se topikalni kortikosteroidi, analozi vitamina D, inhibitori kalcineurina, keratolitici i fototerapija. U liječenju umjerene i teške psorijaze liječenje je sistemsko. Koriste se fotokemoterapija, retinoidi, metotreksat, apremilast i biološka terapija. (24) Psorijaza može povećati predispoziciju za razvoj DM. Pod najvećim rizikom za razvoj DM su mlađi pacijenti i oni s izraženijom kliničkom slikom. (3)

1.5.4. Vitiligo

Vitiligo je poremećaj pigmentacije koji zahvaća između 0,5 i 2% populacije. (26) Češće se javlja u dijabetičara, a može biti i sastavni dio autoimunog poliglandularnog sindroma. (5) Etiopatogeneza je multifaktorijalna i dovodi do uništenja funkcionalnih melanocita. Pretpostavlja se da do uništenja melanocita dolazi zbog genetske predispozicije, autoimunog odgovora, oksidativnog stresa,

stvaranja upalnih medijatora ili mehanizma odvajanja melanocita. (26) Vitiligu i DM tipa 1 zajednička je autoimunost, dok je vitiligu i DM tipa 2 zajednički oksidativni stres. (27) Bolest se prezentira kao oštro ograničene makule mliječnobijele boje ili boje poput krede. Najčešće se javljaju periorificijalno, na ekstenzornim stranama ekstremiteta, u intertriginoznom području, na leđima i perigenitalno. Iako su makule asimptomatske, vitiligo često prati psihološki stres. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se biopsijom. Histopatološki nalaz pokazuje nedostatak melanocita i melanina u bazalnom sloju epidermisa. (28) U liječenju vitiliga koriste se fototerapija, topikalni i sistemski imunosupresivi, mikropigmentacija i kirurške tehnike koje uključuju tkivne i stanične presatke. (5,26)

1.5.5. Kožne infekcije

Dijabetičari su skloni kožnim infekcijama zbog više razloga. Hiperglikemija uzrokuje metaboličke i imunološke promjene te izlaže stanice oksidativnom stresu, slobodnim radikalima i upali. Nadalje, prekid normalne kožne barijere i slaba vaskularizacija povećavaju rizik od bakterijske infekcije. Najčešće se javlja infekcija gram pozitivnim bakterijama koje koloniziraju kožu. (10) Povišena razina glukoze dovodi do disfunkcije leukocita i omogućuje bakterijsku proliferaciju. (6) U dijabetičara je pored ostalog pH kože viši pa je bakterijska kolonizacija olakšana. Dijabetička neuropatija također ima ulogu u razvoju infekcije zbog nedostatka boli uslijed mehaničke traume koja može ostati neprepoznata i služiti kao ulaz mikroorganizmima. Otprilike 50% dijabetičara tijekom svoje bolesti razvije kožnu infekciju. (9)

1.5.5.1. Bakterijske infekcije

Najčešće bakterije koje uzrokuju infekcije kože u dijabetičara su *Staphylococcus aureus* i beta hemolitički streptokok grupe A. Također se češće nego u općoj populaciji javljaju infekcije metilicilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. (10) Infekcije se najčešće prezentiraju kao apsces, *impetigo contagiosa*, folikulitis, furunkul, karbunkul, erizipel, celulitis, eritrazma i nekrotizirajući *fasciitis*. Apsces je bolni, topli, crveni nodul ispunjen

gnojnim sadržajem koji na pritisak fluktuiraju. Liječi se kirurškom incizijom i drenažom te čišćenjem apscesne šupljine. Kod insuficijentne drenaže daju se antibiotici. *Impetigo contagiosa* čine mjehuri koji pucaju te nastaju erozije i žute kruste. Lezije cijele bez ožiljka, a zahvaćaju lice ili ekstremitete. Liječi se topikalnim antibioticima i antisepticima. (9) Folikulitis karakteriziraju upaljene perifolikularne papule i pustule. Liječi se topikalnim antibioticima. (3) Furunkul je dublji upalni proces koji zahvaća folikul i perifolikularno tkivo dlake. Započinje kao crvena oteklina kože koja je bolna i fluktuiraju. Na vrhu oteklina formira se nekrotični čep koji može spontano rupturirati ili se isprazniti incizijom i drenažom. Lezije cijele ožiljkom, a u liječenju se koriste i lokalni antibiotici. Karbunkul je upala folikula i perifolikularnog tkiva koja zahvaća i potkožno tkivo. Karakteriziraju ga tvrdi eritematozno-lividni infiltrati s brojnim nekrotičnim čepovima. Najčešće su smješteni na šiji, a prisutni su i opći simptomi. Osim antibioticima, liječi se i kirurški. (28) Erizipel i celulitis prezentiraju se kao bolni eritem koji prate opći simptomi i leukocitoza. Eritem u erizipelu, za razliku od onog u celulitisu, dobro je ograničen. Celulitis, za razliku od erizipela, zahvaća i potkožno tkivo. Liječe se sistemski primijenjenim penicilinom. (3,9) Eritrazma je kronična asimptomatska infekcija kože koju uzrokuje *Corynebacterium minutissimum*. S eritrazmom se povezuju DM, pretilost i starija dob. Eritrazma može biti jedan od prvih znakova DM tipa 2 i javiti se prije nego glukoza naraste do dijagnostičke razine. Karakterizirana je crveno-smeđim dobro ograničenim plakovima smještenim na intertriginoznim područjima poput pazuha i prepona. Dijagnoza se postavlja obasjavanjem Woodovom lampom tijekom kojega je vidljiva koraljnocrvena fluorescencija. Liječi se topikalnim eritromicinom, klindamicinom ili mupirocinom, a kod rezistentnih infekcija daje se peroralni eritromicin. (3,29) Nekrotizirajući *fasciitis* je infekcija kože koja se češće javlja u osoba s nekontroliranim DM, a može ugrožavati život. Prezentira se kao eritem, induracija i osjetljivost koji unutar nekoliko dana progrediraju u hemoragične bule. Tipično se javlja jaka bol neproporcionalna kliničkoj slici. Komplikacije neliječenog nekrotizirajućeg fasciitisa mogu biti tromboza, gangrena, sepsa i zatajenje organa. Unatoč liječenju, mortalitet je visok i iznosi 20%. Liječi se kirurškim debridmanom i antibioticima širokog spektra, a ponekad je potrebna

amputacija. (3) *Pseudomonas aeruginosa* često je prisutan u ulkusima na stopalu, a može uzrokovati i maligni *otitis externa*. Infekcije stopala najčešće su infekcije mekog tkiva u dijabetičara. Često su polimikrobne, a ako se ne liječe mogu dovesti do sepse, amputacije stopala ili smrti. Na infekciju dijabetičkog stopala ukazuju eritem, toplina i edem oko ulkusa te purulentni iscjedak. Povišeni C-reaktivni protein i prokalcitonin također mogu ukazivati na infekciju dijabetičkog stopala. Ulkus se ispiri jodinom ili klorheksidinom, a zatim je tkivo potrebno zagrebat i kultivirati. Važno je napraviti antibiogram jer se kod dijabetičara češće javljaju bakterije koje su rezistentne na antibiotike. Ekspozirana kost unutar ulkusa ukazuje na osteomijelitis (OM). Kod sumnje na OM potrebno je napraviti MR stopala. Infekcije dijabetičkog ulkusa liječe se kirurškim debridmanom, antimikrobnim oblozima i antibioticima prema antibiogramu. (10) Maligni *otitis externa* prezentira se jakom otalgijom, purulentnom otorejom, gubitkom sluha te edemom i eritemom vanjskog zvukovoda. Potrebno je uzeti bris uha za mikrobiološku analizu, a obasjavanje Woodovom lampom pokazuje karakteristični zeleno-plavi pigment. Ako se maligni *otitis externa* proširi mogu nastati komplikacije poput hondritisa, OM i meningitisa. Liječi se sistemski primijenjenim antibioticima, hiperbaričnom oksigenoterapijom i kirurškim debridmanom. Unatoč agresivnom liječenju, mortalitet je visok i iznosi 10-20%. (3,6)

1.5.5.2. Gljivične infekcije

Kandidijaza je česta gljivična infekcija u dijabetičara čiji je najčešći uzročnik *Candida albicans*. Rekurentna kandidijaza upućuje na DM, a može ukazivati i na predijabetičko stanje. Kandidijaza može zahvatiti intertriginozna područja, sluznicu i nokte. Intertriginozna kandidijaza prezentira se kao eritemski plak s maceracijom i fisurama okružen vezikulopustulama. Mogu biti prisutni svrbež i bol. Mukozna kandidijaza očituje se eritemom i bijelim plakovima koji se uklanjaju struganjem. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i mikrobiološkim pretragama. Liječi se topikalnim i peroralnim antifungicima, kontrolom glikemije i održavanjem zahvaćene kože suhom. (3,9) Dermatofitoze u dijabetičara mogu imati kompliciraniji klinički tijek. Infekcije se dijele na *tineu*

corporis, *tineu pedis* i onihomikozu, ovisno o dijelu tijela koji zahvaćaju. Najčešći su uzročnici dermatofitoza *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* i *Trichophyton tonsurans*. (6) *Tinea pedis* je najčešća, a očituje se eritematoznim keratotičnim ili buloznim lezijama. Mogu biti prisutni svrbež i bol. *Tinea pedis* može uzrokovati prekid kožne barijere, osobito u pacijenata s dijabetičkom neuropatijom, koji može služiti kao ulaz za sekundarne bakterijske infekcije poput erizipela i celulitisa, ali i dovesti do sepse i fungemije. Dermatofitoze se liječe topikalnim, a po potrebi i peroralnim antifungicima. (2,3) Mukormikoza je rijetka, ali letalna infekcija koju uzrokuju gljive iz koljena *Zygomycetes* poput *Rhizopus* i *Rhizomucora*. Infekcija se najčešće razvija u starijih pacijenata s nedovoljno reguliranom glukozom i onih koji razviju dijabetičku ketoacidozu. Započinje kao akutni sinusitis s purulentnim iscjetkom i glavoboljom, a kasnije se pojavljuje celulitis lica. Ako zahvati živce i krvne žile uzrokuje utrnulost i nekrozu, obično na sluznici nosa i nepcu. Infekcija se može proširiti i uzrokovati ekstenzivnu nekrozu i trombozu okolnih struktura. Može zahvatiti sfenoidni i kavernozi sinus te karotidnu arteriju. Liječi se intravenski primijenjenim amfotericinom B i kirurškim debridmanom. (3,9)

2. POREMEĆAJI ŠTITNJAČE

2.1. HIPOTIREOZA

2.1.1. Uvod

Hipotireoza je stanje koje karakterizira manjak hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina. Dijeli se na primarnu, sekundarnu i tercijarnu. Primarnu hipotireozu uzrokuje smanjeno lučenje hormona štitnjače, a posljedično tomu raste tiroidni stimulirajući hormon (TSH). Sekundarna hipotireoza nastaje zbog manjka TSH kojeg luči hipofiza, a tercijarna zbog manjka tireotropin-oslobađajućeg hormona kojeg luči hipotalamus. Primarna je hipotireoza najčešća te je njezin najčešći uzrok manjak joda u nerazvijenim zemljama, a Hashimotova bolest u razvijenim. Od hipotireoze boluje do 5% Europske populacije, a pretpostavlja se da je u 5% nedijagnosticirana. (30) Prema presječnom istraživanju provedenom 2022. u

Hrvatskoj ustanovljeno je da 3% hrvatske populacije boluje od simptomatske hipotireoze, a 7,4% ima subkliničku hipotireozu. Također je otkriveno da je hipotireoza nedijagnosticirana u 6,9% subkliničkih i u 2,8% kliničkih slučajeva. (31)

2.1.2. Kožne manifestacije hipotireoze

2.1.2.1. Generalizirani miksedem

Generalizirani miksedem uzrokovan je depozicijom mukopolisaharida, osobito hijaluronske kiseline i hondroitin-sulfata. Pretpostavlja se da povećan transkapilarni protok i posljedično ekstravaskularno nakupljanje albumina može pridonijeti edemu. Generalizirani se miksedem prezentira edematoznom, blijedom i suhom kožom voštanog izgleda koja je čvrsta na dodir i ne ponire na pritisak. Karakteristične su promjene na licu poput širokog nosa, otečenih usana, makroglosije i podbuhlih vjeđa. (32) Zbog smanjene simpatičke stimulacije gornjeg palpebralnog mišića dolazi do spuštanja gornje vjeđe. Također se mogu pojaviti sindromi uklještenja poput sindroma karpalnog kanala i paralize facijalisa. U miksedematoznom je stanju cijeljenje rana usporeno te se može pojaviti purpura zbog smanjene razine faktora zgrušavanja. Miksedem prolazi nadomjesnim liječenjem hormonima štitnjače. (33)

2.1.2.2. Suha, hladna i blijeda koža

Hipotireoza se može prezentirati suhoćom, hladnoćom i bljedoćom kože koja najčešće zahvaća ekstenzorne površine ekstremiteta. Navedene promjene kože nastaju zbog centralne hipotermije i periferne vazokonstrikcije uzrokovane usporenim metabolizmom. Suhoću kože, osim periferne vazokonstrikcije, uzrokuju smanjena epidermalna biosinteza sterola, smanjena sekrecija žlijezda lojnica i hipohidroza. Kseroza je najčešće blaga do umjerena, no ponekad može biti jaka i nalikovati na stečenu ihtiozu. Blijedoća kože također nastaje zbog povećanog nakupljanja vode i mukopolisaharida u dermisu, što utječe na lomljenje svjetlosnih zraka. (34)

2.1.2.3. Alopecija

Do 50% odraslih koji boluju od hipotireoze ima parcijalnu ili difuznu alopeciju. (34) Hipotireoza može uzrokovati neupalne promjene u ciklusu rasta dlake, odnosno skraćuje anagenu fazu i posljedično tome povećan broj dlaka u telogenoj fazi. Karakterističan znak koji ukazuje na hipotireozu je gubitak lateralne trećine obrva, a promjena kvalitete dlake u hipotireozu također pridonosi alopeciji. Dlake su suhe, grube i lomljive. Dijagnosticira se testom laganog povlačenja i trihogramom. Nadomjesna terapija hormonima štitnjače vraća normalan omjer anagenih i telogenih vlasi. (32) Prema istraživanju Gharaei Nejada i suradnika je na temelju dermatoskopskog pregleda pacijenata s hipotireozom i alopecijom zaključeno da upalne promjene također mogu biti uzrok alopecije u hipotireozu. Pregled dermatoskopom pokazao je smanjen broj velus dlaka te koncentrične perifolikularne i interfolikularne teleangiektazije. Hipotezi o upalnoj patogenezi alopecije pridonosi i činjenica da alopecija ponekad perzistira unatoč hormonskoj nadomjesnoj terapiji. Ukoliko se upala dokaže patohistološki, kortikosteroidi bi mogli imati terapijski učinak u liječenju alopecije u hipotireozu. (35)

2.1.2.4. Karotenemija

Karotenemija je naziv za žućkastu nijansu kože najviše izraženu na dlanovima, stopalima i nazolabijalnim brazdama. Nastaje zbog smanjene jetrene pretvorbe karotena u vitamin A i njegovog taloženja u *stratum corneum*. (34) Hormoni štitnjače imaju antagonistički učinak na vitamin A posredujući njegov katabolizam. U hipotireozu je smanjena potrošnja vitamina A što dovodi do usporene pretvorbe karotena u vitamin A. Karotenemija se dijagnosticira na temelju kliničkog pregleda i laboratorijskog nalaza povišenog karotena u serumu. Razina karotena u koži može se mjeriti difuznom refleksijskom spektroskopijom. Karotenemija u sklopu hipotireoze liječi se nadomjesnom terapijom hormonima štitnjače. Za razliku od žutice, karotenemija ne zahvaća bjeloočnice i mukozne membrane. (36)

2.2. HIPERTIREOZA

2.2.1. Uvod

Hipertireoza je stanje uzrokovano viškom hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina. Primarni su uzroci hipertireoze Gravesova ili Basedowljeva bolest koja je ujedno i najčešći uzrok hipertireoze, adenom štitnjače, toksična nodularna guša i lijekovi poput amiodarona koji se koristi u liječenju aritmija. Sekundarni je uzrok hipertireoze adenom hipofize, dok su ekstratiroidni uzroci hipertireoze prevelik unos hormona štitnjače i ektopično lučenje hormona štitnjače u *strumi ovarii*. Prevalencija hipertireoze je između 0,2 i 1,3% u dijelovima svijeta s dovoljno joda u prehrani. Hipertireoza je u zemljama s manjkom joda u prehrani češća zbog veće prevalencije nodularne bolesti štitnjače u starijih pacijenata. (37) Prema presječnom istraživanju provedenom u Hrvatskoj 2022. ustanovljeno je da 0,2% Hrvata boluje od simptomatske, a 1,1% od subkliničke hipertireoze. Osim toga, ustanovljeno je da je prevalencija nedijagnosticirane simptomatske hipertireoze u hrvatskoj populaciji 0,1%, a asimptomatske 0,9%. (31)

2.2.2. Kožne manifestacije hipertireoze

2.2.2.1. Pretibijalni miksedom

Pretibijalni miksedom ili pretibijalna dermopatija javlja se u 1 do 5% pacijenata s Gravesovom bolesti. Patogenetski je mehanizam ekspresija TSH receptora na dermalnim fibroblastima koji postaju meta antitireoidnih antitijela te proizvode više glikozaminoglikana. (38) Karakteriziraju ga bilateralni asimetrični čvrsti netjestasti edemi, plakovi ili noduli ružičaste do ljubičasto-smeđe boje. Zbog zahvaćenih dlačnih folikula koža može izgledati poput kore od naranče. Hipertrichoza ili hiperhidroza također mogu biti prisutni. (32) Osim lateralnih dijelova pretibijalnog područja koje je najčešće zahvaćeno, miksedom može zahvatiti i ramena, gornji dio leđa, vrat, preradijalno područje i natkoljenice. Ponekad su zahvaćeni samo nožni prsti bez pretibijalnog područja. Dermopatija se može javiti i u kirurškim ožiljcima, ožiljcima od opekline i na mjestu cijepljenja. (39) Najkasniji se stadij bolesti prezentira kao elefantijaza i povezan je s opstrukcijom limfe. Ovaj stadij karakteriziraju masivni edem, fibroza i verukozni noduli. Mogu se javiti poteškoće s nošenjem obuće. Dijagnoza se postavlja na

temelju kliničke slike, a biopsija se izbjegava zbog sporijeg cijeljenja lezije. Histološki nalaz, ako se koža ipak bioptira, pokazuje taloženje mukopolisaharida, većinom hijaluronske kiseline, u papilarni i retikularni dermis s mogućim zahvaćanjem supkutisa. (34,39) U terapiji se koriste oktreatid, IVIg, intravenski primijenjene pulsne doze steroida te nastavak terapije peroralnim steroidima, topikalni triamcinolon, pentoksifilin i plazmafereza. UZV se koristi u praćenju odgovora na terapiju, ali i u svrhu uočavanja subkliničke dermopatije. (33,34)

2.2.2.2. Tireoidna akropahija

Tireoidna akropahija javlja se u 1% pacijenata s Gravesovom bolesti. (33) Etiologija je nepoznata, a pretpostavlja se da se protutijela na tireoidni receptor vežu za TSH receptore na fibroblastima u periostu i uzrokuju upalni odgovor koji dovodi do stanične proliferacije i taloženja glikozaminoglikana. Prema nekim je istraživanjima pušenje predisponirajući čimbenik za razvoj akropahije. (40) Bolest se prezentira *clubbingom* prstiju, otokom mekog tkiva ruku i stopala, periostalnim stvaranjem nove kosti, zategnućem kože i boli u malim zglobovima. Najčešće su zahvaćene prva, druga i peta metakarpalna kost, proksimalne falange šake i stopala te prva metatarzalna kost. Ponekad mogu biti zahvaćene duge kosti podlaktica i nogu. Promjene su obično bilateralne i simetrične. (33,39) Dijagnoza se postavlja na temelju rendgenskog nalaza koji pokazuje nepravilnu, pjenušavu i spikuliranu periostalnu reakciju u središnjem dijelu dijafize metakarpalnih, metatarzalnih i falangealnih kostiju. Periostalna je reakcija obično prisutna na radijalnoj strani prve, druge i treće te na ularnoj strani četvrte i pete metakarpalne ili metatarzalne kosti. Scintigrafija kosti pokazuje fokalnu akumulaciju radionuklida u područjima zahvaćenim akropahijom. MR je koristan pri detekciji mekotkivnih promjena, a u dijagnostici se također može koristiti UZV. (41) U terapiji se koriste visokopotentni kortikosteroidi, imunomodulatori, rituksimab i topikalni fluorirani steroidi pod okluzijom. (33,40)

2.2.2.3. Topla, vlažna i glatka koža

Koža je u hipertireozu topla, vlažna i glatka. Toplina je uzrokovana povećanim kožnim protokom krvi i perifernom vazodilatacijom te može uzrokovati crvenilo

lica. Vlažnost kože rezultat je periferne vazodilatacije, povećane sekrecije sebacealnih žlijezda i hiperhidroze. (34) Hiperhidroza je najviše izražena na dlanovima i stopalima, iako može biti generalizirana. Hormoni štitnjače stimuliraju epidermalnu potrošnju kisika, sintezu proteina i mitozu te utječu na debljinu epidermisa koji je u hipertireozu tanak, ali nije atrofičan. (33)

2.2.2.4. Palmarni eritem i teleangiektazije

Palmarni eritem prisutan je u do 18% pacijenata s hipertireozom. (42) Simetričan je, blago topao i nestaje na pritisak. Najčešće zahvaća tenarne i hipotenarne eminencije na palmarnoj strani šake, a ponekad može zahvatiti i palmarne dijelove falanga prstiju. Teleangiektazije nastaju segmentalnom dilatacijom krvnih žila papilarnog pleksusa u koži, a mogu biti svijetlocrvene do ljubičaste boje. Linearnog su ili mrežastog uzorka te se isprazne na pritisak. Eritem i teleangiektazije nastaju jer hipertireoza stimulira proizvodnju globulina koji veže spolne hormone u jetri te dolazi do povećane razine estrogena u plazmi. (43)

2.3. AUTOIMUNE BOLESTI ŠTITNJAČE

2.3.1. Uvod

Autoimune bolesti štitnjače uzrokovane su interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika. Od okolišnih čimbenika ulogu u nastanku autoimunih bolesti štitnjače imaju manjak ili višak joda, manjak vitamina D i selena, lijekovi, bakterijske i virusne infekcije, pušenje i stres. (44) Hashimotov tireoiditis ili kronični limfocitni tireoiditis najčešća je autoimuna bolest štitnjače. Javlja se u 7,5% odraslih osoba u svijetu, a četiri do deset puta češće javlja se u žena. Također se češće javlja u zemljama s niskim bruto domaćim proizvodom. (45,46) U Hashimotovom je tireoiditisu povišen titar protutijela na tireoidnu peroksidazu i protutijela na tireoglobulin. Bolest karakterizira limfocitna infiltracija štitnjače koja dovodi do apoptoze tireocita i progresivne fibroze žlijezde te hipotireoze. (46) Gravesova ili Basedowljeva bolest najčešći je uzrok hipertireoze u razvijenim zemljama. Pet do deset puta češće javlja se u žena, a najčešće se pojavljuje u dobi između 30 i 60 godina. Gravesovu bolest karakterizira prisutnost protutijela na TSH

receptore koji nakon vezanja na receptor uzrokuju neograničenu sintezu i oslobađanje tireoidnih hormona. (47)

2.3.2. Kožne manifestacije autoimunih bolesti štitnjače

2.3.2.1. Kronična urtikarija

Kronična urtikarija traje dulje od 6 tjedana te značajno narušava kvalitetu života. Obično se javlja između 30. i 50. godine života, a dva je puta češća u žena. (48)

S kroničnom urtikarijom povezani su humani leukocitni antigen (HLA) DRB1*04 i HLA DQB1*0302. U genetski predisponiranih osoba autoimune bolesti štitnjače mogu pridonijeti nastanku urtikarije, češće Hashimotov tireoiditis nego Gravesova bolest. (44) U 75% pacijenata kronična je urtikarija idiopatska, a pretpostavlja se da autoimunost može imati ulogu u njenom nastanku. U 30-50% pacijenata prisutna su imunoglobulin (Ig) G protutijela usmjerena na IgE ili ekstracelularnu podjedinicu visokoafinitetnog IgE receptora. Navedena protutijela mogu aktivirati klasični put komplementa s posljedičnim stvaranjem C5a i C3a koji se vežu na receptor na mastocitima i potiču njihovu aktivaciju i degranulaciju. Degranulacija mastocita dovodi do oslobađanja brojnih medijatora poput histamina i posljedične vazodilatacije, povećanog protoka krvi te povećane vaskularne permeabilnosti. U 40% pacijenata kronična se urtikarija javlja zajedno s angioedemom koji zahvaća retikularni dermis i potkožno tkivo. 4,3-57,4% slučajeva kronične urtikarije povezano je s autoimunim bolestima štitnjače te se urtikarija može pojaviti prije simptoma bolesti štitnjače. U kroničnoj urtikariji i autoimunim bolestima štitnjače povišena je razina interleukina (IL) 6 i Th17 limfocita, a snižena razina regulatornih T limfocita. Kronična se urtikarija prezentira urtikama različite veličine, oblika i distribucije, eritemom te popratnim svrbežom. (48,49) Dijagnosticira se na temelju kliničke slike. U terapiji se koriste antihistaminici, omalizumab, ciklosporin, IVIg i plazmafereza. Osim navedene terapije, važno je liječiti i poremećaj štitnjače. (48) Zbog česte povezanosti s autoimunim bolestima štitnjače predlaže se napraviti *screening* na autoimune bolesti štitnjače vađenjem antitireoidnih protutijela i TSH svim pacijentima s kroničnom urtikarijom. (49)

2.3.2.2. *Dermatitis herpetiformis*

Dermatitis herpetiformis autoimuna je bolest kože povezana s celijakijom s kojom dijeli genetsku predispoziciju, okolišne faktore i imunološke mehanizme. (44) Uz *dermatitis herpetiformis* češće se javljaju autoimune bolesti štitnjače od kojih boluje 4,3% pacijenata s *dermatitisom herpetiformis*. Bolest se prezentira papulovezikularnim osipom koji je praćen jakim svrbežom. Prekomjerno češanje može dovesti do erozija, krusta i postupalne hiperpigmentacije. Osip najčešće zahvaća laktove, ekstenzorne strane podlaktica, koljena i glutealnu regiju, iako ponekad može zahvatiti tjeme, lice i gornji dio leđa. Dijagnosticira se direktnom imunofluorescencijom koja pokazuje granulirane depozite IgA u papilarnom dermisu. Potrebno je uzeti perilezionalni bioptat kože jer je više IgA depozita prisutno pored aktivnih lezija. Liječi se dapsonom koji brzo uklanja svrbež. (50)

2.3.2.3. Vitiligo

Vitiligo je kronična autoimuna kožna bolest karakterizirana mliječnobijelim makulama koja se javlja u između 2,7 i 7% pacijenata koji boluju od autoimunih bolesti štitnjače. Iako vitiligo može biti manifestacija drugih autoimunih poremećaja poput DM tipa 1, reumatoidnog artritisa i psorijaze, najčešće se javlja u sklopu autoimunih poremećaja štitnjače. U metaanalizi provedenoj 2012. otkriveno je da 14,3% pacijenata s vitiligom boluje i od autoimunog poremećaja štitnjače te da 20,8% pacijenata ima pozitivna antitireoidna protutijela. (44) Pacijenti pokazuju karakteristični akralni vitiligo s depigmentacijom ručnih zglobova. Povezanost navedene depigmentacije s autoimunim (AI) poremećajem štitnjače tako je jaka da se kod izostanka karakteristične distribucije makula poremećaj štitnjače može isključiti. Mehanizam kojim poremećaji štitnjače dovode do akralne distribucije makula je nepoznat, a predlaže se da u nastanku depigmentacije ulogu može imati Koebnerov fenomen. Zbog česte povezanosti vitiliga i AI bolesti štitnjače te zbog činjenice da vitiligo često prethodi poremećaju štitnjače predlaže se *screening* na AI bolesti štitnjače pacijentima s vitiligom u svrhu otkrivanja nedijagnosticirane AI bolesti štitnjače. (51)

2.3.2.4. Alopecia areata

Alopecia areata (AA) autoimuna je bolest koja zahvaća do 2% populacije. Pretpostavlja se da nastaje prekidom imunosne privilegije dlačnog folikula i infiltracije dlačnog folikula CD8+ limfocitima T. Patogenezi AA također pridonose brojni genetski i okolišni faktori. Prezentira se neožiljkastim ovalnim ili okruglim dobro ograničenim područjima s nedostatkom dlaka. Teži oblici alopecije su *alopecia totalis* i *alopecia universalis*. *Alopecia totalis* naziv je za nedostatak dlaka na vlasištu, dok je *alopecia universalis* nedostatak dlaka na cijelom tijelu. (52) AI bolesti štitnjače predstavljaju najčešći AI poremećaj povezan s AA. Prema istraživanju Hana i suradnika iz 2018. godine dokazano je da se AI bolesti štitnjače češće javljaju uz teže oblike AA uključujući alopeciju *totalis* i alopeciju *universalis*. Također je dokazano da se AI bolesti štitnjače češće javljaju u mlađih pacijenata s AA. (53) Dijagnosticira se trihoskopijom i patohistološkom dijagnostikom bioptata, a liječi se kortikosteroidima, minoksidilom i imunosupresivima. U novije se vrijeme koriste i druge terapijske opcije poput inhibitora Janus kinaze (JAK), bioloških lijekova, inhibitora fosfodiesteraze 4, abatacepta, antihistaminika te injekcija plazme bogate trombocitima. (52)

3. POREMEĆAJI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

3.1. CUSHINGOV SINDROM

3.1.1. Uvod

Cushingov sindrom nastaje zbog dulje izloženosti povišenoj razini glukokortikoida. Najčešće nastaje egzogeno zbog dulje uporabe sistemskih ili lokalnih kortikosteroida. Endogeni su uzroci Cushingovog sindroma rjeđi, a 80-85% nastaje zbog povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u Cushingovoj bolesti ili uslijed ektopičnog lučenja ACTH. Cushingovu bolest uzrokuje adenom hipofize koji luči ACTH te dovodi do bilateralne adrenalne hiperplazije. Ektopični su izvori ACTH sitnostanični karcinom pluća i karcinoidni tumori pluća. 15-20% Cushingovog sindroma neovisno je o lučenju ACTH, a

najčešći uzrok im je adenom nadbubrežne žlijezde. Ostali su uzroci adrenokortikalni karcinom i adrenalna nodularna hiperplazija. Godišnja incidencija endogenog Cushingovog sindroma je između 0,7 i 2,4 na milijun ljudi. (54)

3.1.2. Kožne manifestacije Cushingovog sindroma

3.1.2.1. Strije

Za Cushingov su sindrom patognomonične ljubičaste strije promjera većeg od 1 cm koje najčešće zahvaćaju abdomen i donji dio leđa. Strije također mogu biti smještene na gornjim dijelovima ruku, ramenima, pazusima, grudima, bokovima, stražnjici i bedrima. (55) Nastaju zbog centralne raspodjele tjelesne mase koja dovodi do rastezanja kože te povećane vidljivosti supkutanih krvnih žila koje se prezentiraju kao ljubičaste strije. Strije se u Cushingovom sindromu razlikuju od strija nastalih u trudnoći ili zbog pretilosti po tome što navedena stanja karakteriziraju ružičasto-srebrne slabije pigmentirane tanke strije. Dijagnoza strija postavlja se kliničkim pregledom. Strije se mogu povući liječenjem uzroka Cushingovog sindroma- ukidanjem kortikosteroidne terapije, kirurškim liječenjem tumora hipofize ili nadbubrežne žlijezde te uporabom inhibitora steroidogeneze poput ketokonazola. U liječenju strija također se koriste topikalni tretinoin i hijaluronska kiselina, laser, mikrodermoabrazija te intenzivno pulsirajuće svjetlo. (4) Ponavljajuća trauma i izloženost suncu mogu odgoditi cijeljenje strija pa se pacijentima savjetuje izbjegavanje navedenoga. Iako bezazlene, strije često uzrokuju psihološki stres u pacijenata te stoga treba težiti njihovom uklanjanju. (56)

3.1.2.2. Steroidne akne

Steroidne se akne prezentiraju eritematoznim monomorfnim papulama i pustulama koje karakteristično zahvaćaju gornji dio trupa, ramena i ruke, obično poštedujući lice. Nastaju zbog viška adrenalnih androgena ubrzanom progresijom infundibularne spongioze, hiperkeratoze, formiranja mikrokomedona i ruptur dlačnog folikula. Kortikosteroidi povećavaju gensku ekspresiju *Toll-like* receptora 2 na keratinocitima te uzrokuju *upregulaciju* receptora

proinflammatornim citokinima i bakterijom *Propionibacterium acnes*. Na steroidne akne treba posumnjati pri anamnestičkom podatku o duljem uzimanju kortikosteroida, kod naglog nastupa akne, nekarakterističnoj lokalizaciji lezija, pri monomorfnoj erupciji, izostanku komedona i kod rezistencije na konvencionalnu terapiju akne. Steroidne akne nestaju liječenjem uzroka Cushingovog sindroma. (57)

3.1.2.3. Atrofija kože

Povišena razina glukokortikoida u Cushingovom sindromu rezultira stanjenjem kože, narušavajući funkciju kože kao barijere. Atrofija kože nastaje zbog smanjene sinteze kolagena, gubitka elastičnih vlakana i dermalnih mukopolisaharida. (58) Koža je transparentna, sjajna i tanka s uočljivim teleangiektazijama. Konzistencije je poput cigaretnog papira i povećane je fragilnosti, a takva je koža najčešće prisutna na laktovima i dorzumu šaka. Kod jake atrofije kože aplikacija adhezivne trake može uzrokovati odljepljenje kože. (4) Opisana su četiri stadija atrofije kože. U prvom stadiju koža je tanka s vidljivom potkožnom vaskularnom mrežom, prisutna je vaskularna fragilnost te nastaje purpura na minimalnu traumu. U drugom stadiju na minimalnu traumu nastaju erozije, u trećem stadiju prisutno je usporeno cijeljenje erozija, dok je u četvrtom stadiju prisutno supkutano krvarenje. (59) Histopatološki nalaz atrofije kože prikazuje ravnu epidermalno-dermalnu granicu, stanjen epidermis, smanjenu veličinu keratinocita, smanjen broj fibroblasta, preraspodjelu dermalne fibrozne mreže i smanjenje intercelularnih lipidnih lamela *stratuma corenuma*. Atrofija se kože popravljaju uzročnim liječenjem Cushingovog sindroma. (60)

3.1.2.4. Gljivične infekcije

Glukokortikoidi preko brojnih mehanizama utječu na imunološki sustav dovodeći do imunosupresije te povećavajući sklonost pacijenata gljivičnim infekcijama. Djeluju na mononuklearne leukocite uzrokujući reverzibilnu limfopeniju i monocitopeniju. Također inhibiraju aktivaciju te smanjuju proliferaciju i migraciju T limfocita, smanjuju stvaranje limfokina, uzrokuju disregulaciju pomoćnih T limfocita smanjujući stvaranje Th1, a povećavajući stvaranje Th2 citokina. Osim

navedenoga, glukokortikoidi narušavaju vezanje polimorfonuklearnih leukocita za vaskularni endotel i njihovu ekstravazaciju, kemotaksiju, fagocitozu, degranulaciju te smanjuju stvaranje citokina. Nadalje, djeluju na monocite narušavajući njihovu fagocitozu i kemotaksiju te smanjujući stvaranje citokina i sazrijevanje monocita u makrofage. Glukokortikoidi dovode do smanjenja broja Langerhansovih i alveolarnih dendritičkih stanica i narušavaju njihovu funkciju antigen-prezentirajućih stanica te smanjuju broj mikroglialnih stanica u središnjem živčanom sustavu. Od površinskih infekcija u Cushingovom sindromu najčešće su prisutne *tinea versicolor*, dermatofitoza ili infekcija kandidom koja osim kože može zahvatiti nokte, orofarinks i jednjak. (61) *Tinea versicolor* površinska je mikoza uzrokovana gljivama iz roda *Malassezia* koje su dio normalne kožne flore, a tinea versicolor uzrokuju prijelazom u patogeni filamentozni oblik. Razlikuju se dva klinička oblika: hipokromni i hiperkromni. Hipokromni ili hipopigmentirani oblik češće se javlja u Afroamerikanaca, a očituje se hipokromnim makulama ili plakovima prekrivenim ljuskama. Hiperkromni ili hiperpigmentirani oblik prezentira se svjetlosmeđim plakovima s ljuskama na površini. Lezije su asimptomatske, a rijetko mogu biti praćene svrbežom. Najčešće su smještene na gornjem dijelu trupa, vratu i proksimalnom dijelu gornjih ekstremiteta, a mogu se proširiti na lice, prepone i bedra. (62) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a u slučaju nejasne kliničke slike koristi se Woodova lampa koja pokazuje brončano-narančastu fluorescenciju lezija ili mikroskopski pregled ljusaka natopljenih u kalijev hidroksid. Prva linija u liječenju su topikalni imidazoli poput ketokonazola, ciklopiroksolamin i alilamini. Preporučuju se topikalni antifungici u formi pjene ili spreja. Osim navedenih lijekova topikalno se koriste salicilna kiselina i sumpor te selenijev sulfid koji uklanjaju mrtvo tkivo sprječavajući daljnju invaziju. Kod jako proširene infekcije koriste se sistemski antifungici poput itrakonazola i flukonazola. (63) Od invazivnih infekcija u sklopu Cushingovog sindroma mogu biti prisutne histoplazmoza, kriptokokoza, pneumocistoza te invazivna kandidijaza i invazivna aspergiloza. (61)

3.1.2.5. Ostale kožne manifestacije

Najčešći je nalaz u Cushingovom sindromu centralno nakupljanje masnog tkiva koje dovodi do karakterističnog kušingoidnog izgleda: lice poput mjeseca, bivolja grba, širok i kratak vrat, egzoftalmus. (4) Pletora lica nastaje zbog povećane perfuzije lica uzrokovane povišenom razinom glukokortikoida. Prvi je znak koji nestaje nakon kurativne terapije Cushingova sindroma. Prema istraživanju Afshari Alija i suradnika provedenom 2015. godine ustanovljeno je da se pletora lica nakon kirurškog liječenja uzroka Cushingova sindroma smanjuje, što je dokazano smanjenjem volumnog udjela krvi izmjereno multispektralnim snimanjem. Multispektralno je snimanje rani marker izlječenja pacijenata s Cushingovim sindromom te je usklađeno s kliničkim nalazom i biokemijskim pokazateljima izlječenja. (64) Cijeljenje rana usporeno je zbog negativnog utjecaja glukokortikoida na faktor rasta keratinocita i ekspresiju gena koji kodiraju kolagen tipa 1 i 3. Koža često pokazuje znakove laceracija koje nisu u potpunosti zacijelile te su ostavile hiperpigmentirano područje. Zbog utjecaja glukokortikoida na sintezu kolagena dolazi do nastanka purpura nakon minimalne traume. Zbog inzulinske rezistencije može nastati *acantosis nigricans* koji se očituje baršunastim hiperpigmentiranim plakovima najčešće smještenim na potiljku i aksilama. (56)

3.2. ADDISONOVA BOLEST

3.2.1. Uvod

Addisonova bolest rijetka je bolest s godišnjom incidencijom u Europi između 4,4 i 6,2 slučaja na milijun. Bolest dovodi do uništenja kore nadbubrežne žlijezde te posljedičnog manjka mineralokortikoida i glukokortikoida. Najčešći je uzrok Addisonove bolesti autoimuni adrenalitis koji je odgovoran za nastanak bolesti u 75-96% pacijenata u Europi. Ostali su uzroci infekcije od kojih je najčešća infekcija *Mycobacterium tuberculosis*, genetski poremećaji kao najčešći uzrok u djece, neoplazme, infiltrativne bolesti, vaskularni, farmakološki i kirurški uzroci. Kod pacijenata s Addisonovom bolesti postoji opasnost od nastanka adrenalne krize. Adrenalna se kriza prezentira malaksalošću, umorom, hipotenzijom, mučninom, povraćanjem, bolovima u mišićima i abdomenu, konfuzijom, somnolencijom i komom te je životno ugrožavajuće stanje. (65)

3.2.2. Kožne manifestacije Addisonove bolesti

3.2.2.1. Hiperpigmentacija

Hiperpigmentacija je najčešća dermatološka manifestacija Addisonove bolesti koja se pojavljuje u više od 90% pacijenata. (66) Nastaje zbog smanjenog stvaranja kortizola koje uzrokuje negativni *feedback* na os hipofiza-hipotalamus. Dolazi do povećanog stvaranja hormona koji oslobađa kortikotropin i proopiomelanokortina, prekursora biološki aktivnih hormona: ACTH i hormona stimulacije melanocita (MSH). MSH djeluje na epidermalne melanocite i dovodi do povećane sinteze melanina, a ACTH se veže na melanokortin-1 receptor na površini dermalnih melanocita. (4,67) Hiperpigmentacija je generalizirana i najbolje uočljiva na koži izloženoj suncu te na mjestima pritiska, traume i frikcije. Izolirana tamnija područja kože zahvaćaju pazuhe, areole, genitalije, vermillion usana i palmarne nabore. Također se može razviti hiperpigmentacija ožiljaka i nevusa, tamnjenje kose i longitudinalne linije na noktima. Osim kože, hiperpigmentacija može zahvatiti i sluznice. Mrljasta plavo-crna ili smeđa hiperpigmentacija zahvaća jezik, nepce, bukalnu, gingivalnu i vaginalnu mukozu. Hiperpigmentacija nestaje nadomjesnom steroidnom terapijom. (4,68)

3.2.2.2. Rigidne ušne školjke

Addisonova je bolest najčešća endokrinopatija koja se može prezentirati rigidnim ušnim školjkama. (69) Rigidne ušne školjke nastaju zbog kalcifikacije ušne hrskavice. Etiologija je nepoznata, a pretpostavlja se da povišen cirkulirajući ACTH ili manjak endogenog kortizola mogu pridonijeti rigidnosti alteracijom homeostaze kalcija. (67) Dijagnoza se postavlja palpacijom ušnih školjki te se potvrđuje radiološki. Palpacijski pregled pokazuje nepopustljivu krutost uški, a lateralna rendgenska snimka lubanje prikazuje dvostruke aurikularne rubove. Kompjutorizirana tomografija također se koristi u dijagnostici. (70) Većina je pacijenata asimptomatska, dok se rijetki žale na eksternu otalgiju i nelagodu pri spavanju na zahvaćenoj strani. U simptomatskih pacijenata klinasta resekcija zahvaćene hrskavice ili kirurška redukcija *conchae* dovodi do poboljšanja. (69)

3.2.2.3. Alopecia areata

Alopecia areata (AA) bolest je autoimune etiologije te je nakon androgene alopecije drugi najčešći oblik gubitka kose bez ostavljanja ožiljka. Prevalencija je AA 1 na 1000, a u 75% slučajeva zahvaća skalp. Često je praćena psihološkim stresom. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkog pregleda koji pokazuje dobro ograničenu leziju bez crvenila, svrbeža i ožiljkavanja. Dermoskopskim pregledom mogu biti vidljive dlake oblika uskličnika locirane na granici lezije, velus dlake te žute i crne točkice koje predstavljaju oštećene telogene vlasi. Kod nejasne kliničke slike koristi se *punch* biopsija do dubine supkutisa. Biopstat pokazuje smanjen omjer anagenih i telogenih vlasi, povišene upalne parametre poput IL-2, podjedinice alfa receptora interleukina 2 i JAK3, povišene citokine Th1 i Th2 puta te *downregulaciju* keratina. Imunohistokemija u akutnoj fazi pokazuje peribulbarni infiltrat limfocita i Langerhansovih stanica. (71) U terapiji AA koriste se topikalni kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina, analozi prostaglandina, minoksidil i difenilciklopropenon. U sistemskom liječenju mogu se koristiti kortikosteroidi, ciklosporin, JAK-inhibitori te brojni drugi kao monoterapija, kao i kombinirana terapija sistemskim kortikosteroidima i ciklosporinom, metotreksatom ili JAK inhibitorima. (72)

3.2.2.4. Vitiligo

Vitiligo je poremećaj multifaktorijalne etiologije karakteriziran progresivnom hipomelanozom kože. Nastaje zbog autoimunog oštećenja dermalnih melanocita te se javlja na trupu ili ekstremitetima u 10-20% pacijenata s autoimunim uzrokom adrenalne insuficijencije. (55) Češći je oblik nesegmentalni vitiligo kojeg karakteriziraju simetrični bijeli plakovi koji se vremenom šire. Nesegmentalni je vitiligo češće povezan s drugim autoimunim poremećajima. Segmentalni je vitiligo rjeđi i unilateralan te zahvaća područje koje potpuno ili parcijalno odgovara dermatomu. Prema istraživanju Alkhateeba i suradnika veća je prevalencija Addisonove bolesti u bijelaca s vitiligom i njihove rodbine. Dokazali su da je Addisonova bolest prisutna u 0,38% bolesnika s vitiligom i u 0,087%

njihove rodbine, dok je u generalnoj populaciji prevalencija Addisonove bolesti u pacijenata s vitiligom tek 0,005%. (73)

4. SINDROM POLICISTIČNIH JAJNIKA (PCOS)

4.1. Uvod

PCOS zahvaća između 6 i 20% žena reproduktivne dobi te je najčešći endokrini poremećaj koji zahvaća žene navedene dobi. (74) Nastaje kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika. Povezan je s brojnim genetskim varijacijama poput polimorfizama jednog nukleotida, delecija, adicija, inverzija i translokacija. Nezdrav način života i nezdrava dijeta, izloženost kemikalijama, Cushingov sindrom, tiroidna disfunkcija, tumori koji luče androgene, kongenitalna adrenalna hiperplazija i hiperprolaktinemija mogu dovesti do razvoja PCOS. (75) U patogenezi PCOS ulogu ima disregulacija steroidogeneze, funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam, disfunkcija granuloza stanica i poremećena folikulogeneza. *In vitro* studijama dokazana je disfunkcija teka stanica koja može biti odgovorna za stvaranje viška androgena, a granuloza stanice lučenjem peptida induciraju ekspresiju receptora luteinizirajućeg hormona na teka stanicama. Funkcionalni adrenalni hiperandrogenizam karakterizira hiperosjetljivost dehidroepiandrosterona i 17-hidroksipregnenolona na ACTH, dok se poremećena folikulogeneza očituje povećanim brojem malih antralnih folikula. (76) Poremećaj karakterizira kronična anovulacija i hiperandrogenizam. Za dijagnozu PCOS moraju biti prisutne dvije od tri slijedeće značajke: klinički ili biokemijski dokazan višak androgena, oligoovulacija ili anovulacija i policistični jajnici vidljivi ultrazvukom. Pacijentice mogu razviti različite reproduktivne, endokrine, metaboličke i psihološke probleme. (74)

4.2. Kožne manifestacije sindroma policističnih jajnika

4.2.1. Hirzutizam

PCOS je najčešći uzrok hirzutizma čija je prevalencija u PCOS između 70 i 80%, dok je u općoj populaciji prisutan u između 4 i 11% žena. Hirzutizam nastaje zbog povećane sinteze androgena i individualne povećane osjetljivosti

pilosebacealne jedinice na androgene. (77) Dolazi do povećanja opsega dlaka te produljenja anagene faze rasta dlaka na bradi te u aksilarnoj i pubičnoj regiji. Poremećaj se očituje ekscesivnim rastom terminalnih dlaka te prati distribuciju dlaka u muškaraca. Pojačan rast dlaka prisutan je na licu i vratu, prsima, leđima i donjem abdomenu, a broj dlaka ne korelira izravno s razinom androgena. (4) Modificiran Ferriman-Gallwey sustav bodovanja koristi se za procjenu jakosti hirzutizma. Sustav ocjenjuje rast dlaka bodovima između 0 koji označava nedostatak terminalnih dlaka i 4 koji označava opsežan rast terminalnih dlaka na 9 različitih dijelova tijela: gornjoj usni, bradi, prsima, gornjem i donjem dijelu leđa, gornjem i donjem abdomenu, rukama i bedrima. Prva su linija u liječenju hirzutizma oralni kontraceptivi, a antiandrogeni se dodaju u terapiju ako nakon 6 mjeseci nema poboljšanja kliničke slike ili inicijalno u žena s jako izraženim hirzutizmom. Od antiandrogena koriste se spironolakton, ciproteron acetat, flutamid ili finasterid, a zbog teratogenog se potencijala moraju koristiti u kombinaciji s oralnim kontraceptivima. U žena koje i dalje imaju slab odgovor na terapiju koriste se dugodjelujući analozi gonadotropin-oslobađajućeg hormona. (78)

4.2.2. *Acne vulgaris*

Prema istraživanju Abusailika i suradnika iz 2021. godine *acne vulgaris* je najčešća kožna manifestacija PCOS koja zahvaća 75% pacijentica, dok je u drugim istraživanjima prevalencija *acne vulgaris* u PCOS bila između 57 i 67%. (79) U patogenezi *acne vulgaris* ulogu imaju povećano stvaranje sebuma, nepravilna folikularna deskvamacija, proliferacija *Propionibacterium acnes* i upala. Lezije su najčešće smještene na licu, prsima te gornjem dijelu leđa i ruku što se pripisuje velikom gustoćom sebacealnih žlijezda na navedenim područjima, a povećano stvaranje sebuma direktno korelira s izraženosti kliničke slike akne. Hiperproliferacija keratinocita rezultira nakupljanjem deskvamiranih keratinocita u sebacealnom folikulu zajedno s drugim lipidima i monofilamentima. Mikrokomedon je prva mikroskopski vidljiva lezija koja nastaje okluzijom folikula. Postupno se puneći lipidima i monofilamentima, mikrokomedon tvori otvorene i zatvorene komedone. *Propionibacterium acnes*

anaerobna je bakterija koja kolonizira sebacealni folikul. Kolonizacija dovodi do upale zbog oslobađanja limfocita, neutrofila i makrofaga. Nastaju upalne lezije-pustule, papule, noduli i ciste. (80) Dokazano je da je nastanak *acne vulgaris* povezan s povišenom razinom androstendiona, dehidroepiandrosterona i dehidroepiandrosteron sulfata, a na nastup akne utjecaj ima i povećana osjetljivost pojedinca na androgene. (81) Prema težini kliničke slike akne se dijele na četiri oblika: *acne comedonica*, blag do umjeren oblik *acne papulopustulosa*, težak oblik *acne papulopustulosa*/umjeren oblik *acne nodularis* i *acne nodularis/acne conglobata*. *Acne comedonica* najblaži je oblik u kojem prevladavaju otvoreni i zatvoreni komedoni. U blagom do umjerenom obliku *acne papulopustulosa* prisutne su bolne crvene papule i papulopustule, dok su u teškom obliku *acne papulopustulosa*/umjerenom obliku *acne nodularis* prisutne brojne papule i pustule te pojedinačni upalni noduli. *Acne nodularis/acne conglobata* najteži je oblik akne u kojem su prisutni tvrdi bolni čvorovi, fistulirajući komedoni i ciste. (82) Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a akne nastale zbog viška androgena mogu se prepoznati po prisutnim težim oblicima akne, kod akne s kasnim nastupom te kod akne koje su rezistentne na konvencionalnu terapiju. (4) U terapiji akne kao prva linija koriste se kombinirani oralni kontraceptivi koji potiskivanjem lučenja gonadotropina i sinteze steroida u jajnicima dovode do smanjene sinteze androgena. Oralnim kontraceptivima se u srednje teškim do teškim oblicima akne mogu dodati antiandrogeni poput spironolaktone, flutamida i finasterida. Kod teških oblika akne koji ne reagiraju na navedenu terapiju koriste se oralni retinoidi. Treća faza kliničkog ispitivanja topikalnog klaskoterona, inhibitora receptora androgena, pokazala je njegovu sigurnost i efikasnost, iako i dalje postoje nedoumice glede efikasnosti lijeka u kliničkoj upotrebi. (83)

4.2.3. Androgena alopecija

Androgeni uzrokuju gubitak kose zbog povećanog stvaranja citokina koji potiču dlake na ulaz u telogenu fazu. Dolazi do progresivne minijaturizacije dlačnih folikula i pretvorbe terminalnih folikula u velusne folikule. Velusni folikuli imaju skraćeni ciklus rasta dlake zbog skraćene anagene faze te tvore kratke i tanke

dlake. Razlikuju se tri uzorka gubitka kose: Ludwigov tip, Olsenov tip i Hamiltonov tip. Ludwigov tip karakterizira difuzno stanjenje kose središnjeg dijela glave s očuvanom frontalnom linijom kose. Olsenov je tip najčešći te u njemu dolazi do uzmicanja frontalne središnje linije kose sa stanjenjem i širenjem centralnog dijela skalpa. Stanjenje kose šire je na frontalnom, nego na superiornom dijelu skalpa te tvori oblik božićnog drvca. Hamiltonov tip očituje se bitemporalnim uzmicanjem kose. (84) Dijagnoza androgene alopecije postavlja se na temelju kliničke slike, testa povlačenja i trihoskopije. Test povlačenja izvodi se zahvaćanjem 40-60 vlasi između palca i kažiprsta te laganom trakcijom u smjeru suprotnom od skalpa. Test povlačenja pozitivan je pri ekstrakciji šest ili više vlasi. Glavni znak androgene alopecije vidljiv trihoskopom varijabilnost je opsega dlaka u više od 20% vlasi. Trihoskopski nalaz također pokazuje povećan broj velus dlaka, žute točke koje predstavljaju prazne folikule, mala područja fokalne atrihije i peripilarnu hiperpigmentaciju. U liječenju se koriste topikalni minoksidil i oralni antiandrogeni. Androgena alopecija može imati značajan psihološki učinak, vodeći do anksioznosti i depresije. (85)

4.2.4. Seboroični dermatitis

Seboroični dermatitis upalna je bolest kože prisutna na područjima bogatim sebacealnim žlijezdama: skalpu, licu i kožnim naborima. Androgeni utječu na aktivnost sebacealnih žlijezda i sastav lipida, što olakšava rast gljiva roda *Malassezia*. Gljive roda *Malassezia* koloniziraju područja bogata lipidima i luče lipazu koja stvara slobodne masne kiseline i lipidne perokside koji aktiviraju upalni odgovor. Oslobađaju se brojni citokini koji stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju keratinocita te uzrokuju disrupciju kožne barijere. *Malassezia restricta* i *Malassezia globosa* najčešće su vrste roda *Malassezia* prisutne u seboroičnom dermatitisu. (86) Seboroični je dermatitis simetričan na licu i vratu te zahvaća centralnu trećinu lica uključujući malarno područje, središnji dio čela, obrve, postaurikularno područje i vanjski slušni kanal. Obično su zahvaćeni nazolabijalni i alarni nabori te je često prisutan blefaritis. Obilježavaju ga folikulocentrične ružičastocrvene papule i plakovi prekriveni bjelkastožućkastim ljuskama koje su uglavnom praćene svrbežom. (87) Dijagnoza se postavlja

kliničkim pregledom, a kod nejasne kliničke slike izvodi se biopsija. Histopatološki nalaz pokazuje parakeratozu epidermisa, začepljena folikularna ušća i spongiozu. U liječenju lezija na skalpu koriste se šamponi koji sadrže selenijev sulfid ili cinkov piriton te antifungike poput ketokonazola ili ciklopiroksa. Za lezije smještene na licu i tijelu koriste se topikalni antifungici, inhibitori kalcineurina i kortikosteroidi. (88)

4.2.5. *Acanthosis nigricans* (AN)

AN marker je inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije i hiperandrogenizma te je često povezan s PCOS. Češće se javlja u žena s višim indeksom tjelesne mase i višom razinom luteinizirajućeg hormona. Incidencija AN u PCOS ovisi o dobi, tjelesnoj težini, prisutnosti inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma te genetskim obilježjima populacije. Faktor rasta sličan inzulinu, receptor faktora rasta fibroblasta i receptor epidermalnog faktora rasta utječu na proliferaciju epidermalnih keratinocita i dermalnih fibroblasta. Povezuju se s proupalnim stanjem koje može pridonijeti nastanku AN. Hiperpigmentacija je smeđe, tamnoplave ili crne boje i baršunaste teksture. Tipično zahvaća vrat, pazuhe, zglobove prstiju, prepone, umbilikalno i perianalno područje. Karakterizira ju simetrična distribucija, a može zahvaćati i inframamarno područje te antekubitalnu i poplitealnu jamu. AN u sklopu PCOS liječi se oralnim kontraceptivima, a u terapiju se može dodati metformin te se preporuča redukcija tjelesne mase. (89)

5. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Romani Čeović na iznimnom trudu, strpljenju, ljubaznosti, dostupnosti, pomoći i vođenju kroz pisanje ovoga rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene i uvelike mi olakšala studiranje te svojim prijateljima i kolegama na pruženoj podršci i prekrasnim uspomenama.

6. LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2021 [pristupljeno 3.2.2023.]. Key global findings 2021. Dostupno na: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Ahn CS, Yosipovitch G, Huang WW. Diabetes and the skin. U: Callen JP, Jorizzo JL, Zone JJ, Piette WW, Rosenbach MA, Vleugels RA. Dermatological signs of systemic disease. Edinburgh: Elsevier; 2016. Str. 205-214.
3. National Library of Medicine [internet]. South Darmouth: MDText.com, Inc; c2000 [pristupljeno 4.2.2023.]. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481900/>
4. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):300-312. doi: 10.21037/tp.2017.09.08
5. Mendes AL, Miot HA, Haddad V. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):8-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175514
6. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes.* 2015;33(1):40-48. doi: 10.2337/diaclin.33.1.40
7. Naik PP, Farrukh SN. Clinical Significance of Diabetic Dermatopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Dec 8;13:4823-4827. doi: 10.2147/DMSO.S286887
8. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract.* 2020 May;49(5):250-255. doi: 10.31128/AJGP-11-19-5161
9. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Aug;18(4):541–53. doi: 10.1007/s40257-017-0275-z
10. Polk C, Sampson MM, Roshdy D, Davidson LE. Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Mar;35(1):183-197. doi: 10.1016/j.idc.2020.10.007

11. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2022 [pristupljeno 18.2.2023.]. Bullosis Diabeticorum. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539872/>
12. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2022 [pristupljeno 18.2.2023.]. Necrobiosis Lipoidica. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459318/>
13. Kyriakou A, Zagalioti SC, Lazaridou E, Patsatsi A. Scleredema diabeticorum - A case report. *J Family Med Prim Care*. 2021 Feb;10(2):1037-1039. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1489_20
14. Gil Yosipovitch, Keh Chuan Loh, Ong Beng Hock. Medical Pearl: Scleroderma-like skin changes in patients with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*. 2003 July;49(1):109-111. doi:10.1067/mjd.2003.254
15. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T i sur. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug;19(8):1857-1865. doi: 10.1111/jocd.13544
16. Ohtaki S, Ashida K, Matsuo Y, Moritaka K, Iwata S, Nagayama A i sur. Eruptive xanthomas as a marker for metabolic disorders: A specific form of xanthoma that reflects hypertriglyceridemia. *Clin Case Rep*. 2022 Apr 21;10(4):e05671. doi: 10.1002/ccr3.5671
17. Svoboda SA, Shields BE. Cutaneous Manifestations of Nutritional Excess: Pathophysiologic Effects of Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on the Skin. *Cutis*. 2021 Feb;107(2):74-8. doi: 10.12788/cutis.0173
18. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus: Skin signs in DM. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Oct;26(10):1203–11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04475.x
19. Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state - a systematic review. *Dan Med J*. 2017 Jan;64(1):A5316. PMID: 28007053
20. Stefaniak AA, Chlebicka I, Szepietowski JC. Itch in diabetes: a common underestimated problem. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Apr;38(2):177-183. doi: 10.5114/ada.2019.89712

21. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2022 [pristupljeno 21.2.2023.]. Keratosis Pilaris. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546708/>
22. Agrawal P, Pursnani N, Jose R, Farooqui M. Granuloma annulare: A rare dermatological manifestation of diabetes mellitus. *J Family Med Prim Care*. 2019 Oct 31;8(10):3419-3421. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_616_19
23. Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Jan;23(1):37-50. doi: 10.1007/s40257-021-00636-1
24. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
25. Abramczyk R, Queller JN, Rachfal AW, Schwartz SS. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Oct 7;13:3571-3577. doi: 10.2147/DMSO.S273147
26. Bergqvist C, Ezzedine K: Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020;236:571-592. doi: 10.1159/000506103
27. Chang HC, Lin MH, Huang YC, Hou TY. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1442-1445. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.022
28. Basta-Juzbašić A. Poremećaji pigmentacije i diskromije. U: Basta-Juzbašić A, Bradamante M, Bukvić Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 442-443.
29. Acta Medica Portuguesa [internet]. Lisbon: Acta Medica Portuguesa; c2019 [pristupljeno 6.3.2023.]. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus and Prediabetes. Dostupno na: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10738>
30. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019;36:47-58. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8

31. Multidisciplinary Digital Publishing Institute [internet]. Basel: Biology; c2022 [pristupljeno 19.3.2023.] Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/biology11030394>
32. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):885-902. doi: 10.1016/0190-9622(92)70130-8
33. Leonhardt JM, Heymann WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin.* 2002;20(3):473-481. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00009-8
34. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol.* 2008;26(3):283-287. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.020
35. Gharaei Nejad K, Motamed B, Hassanzadeh Rad A, Rafiee E, Dalili S, Molaei A. Dermoscopic Findings of Alopecia in Patients with Hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab.* 2022;20(4):e128938. doi: 10.5812/ijem-128938
36. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2023 [pristupljeno 28.3.2023.]. Carotenemia. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534878/>
37. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM i sur. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018 May;14(5):301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18
38. Gómez Moyano E, Andamoyo A, Perea Polak A, Martínez Pilar L. Mixedema pretibial. *Med Clin (Barc).* 2019;152:375. doi: 10.1016/j.medcle.2019.02.022
39. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):553-65. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.001
40. Perini N, Santos RB, Romaldini JH, Villagelin D. Thyroid acropachy: A rare manifestation of Graves disease in joints. *AACE Clin Case Rep.* 2019 Aug 14;5(6):e369-e371. doi: 10.4158/ACCR-2018-059
41. Taguchi T. Clinical Imaging Features of Thyroid Acropachy. *Intern Med.* 2022 Jan 15;61(2):133-134. doi: 10.2169/internalmedicine.8188-21
42. Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(6):347-56. doi: 10.2165/00128071-200708060-00004

43. Nabatian A, Suchter MF, Milgraum S. Palmar telangiectases as a manifestation of Graves disease. *Cutis*. 2012 Feb;89(2):84-8. PMID: 22474732
44. Baldini E, Odorisio T, Tuccilli C, Persechino S, Sorrenti S, Catania A i sur. Thyroid diseases and skin autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord* 2018 Dec;19(4):311-323. doi:10.1007/s11154-018-9450-7
45. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health* 2022 Oct 13;10:1020709. doi: 10.3389/fpubh.2022.1020709
46. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C i sur. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367
47. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I i sur. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387
48. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J*. 2020 Mar 6;13(3):100101. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100101
49. Tienforti D, Di Giulio F, Spagnolo L, Castellini C, Totaro M, Muselli M i sur. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jul;45(7):1317-1326. doi: 10.1007/s40618-022-01761-2
50. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22: 329–338. doi: 10.1007/s40257-020-00584-2
51. Multidisciplinary Library of Medicine [internet]. Basel: J Pers Med; c2022 [pristupljeno: 17.4.2023.]. Vitiligo—Thyroid Disease Association: When, in

- Whom, and Why Should It Be Suspected? A Systematic Review. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12122048>
52. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):403-423. doi: 10.1007/s12016-021-08883-0
 53. Han TY, Lee JH, Noh TK, Choi MW, Yun JS, Lee KH i sur. Alopecia areata and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018 Dec;45(12):1411-1417. doi: 10.1111/1346-8138.14648
 54. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336
 55. Jabbour SA. Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:315–331. doi: 10.2165/00128071-200304050-00003
 56. Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:283–286. doi: 10.1007/s11154-016-9399-3
 57. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. *Clin Dermatol*. 2017 Mar-Apr;35(2):156-162. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.007
 58. Micheletti RG. Adrenal, Androgen-Related, and Pituitary Disorders. U: Callen JP, Jorizzo JL, Zone JJ, Piette WW, Rosenbach MA, Vleugels RA. *Dermatological signs of systemic disease*. Edinburgh: Elsevier; 2016. Str. 228-234.
 59. Guillot B. Glucocorticoid-induced cutaneous adverse events. *Rev Med Interne*. 2013;34(5):310-314. doi: 10.1016/j.revmed.2012.12.004
 60. Schoepe S, Schaecke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006;15(6):406-420. doi: 10.1111/j.0906-6705.2006.00435.x
 61. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*. 2003;362(9398):1828-1838. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5
 62. Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra. *Clin Dermatol*. 2010 Mar 4;28(2):140-145. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.004

63. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2022 [pristupljeno 17.5.2023.] Tinea Versicolor. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482500/>
64. Afshari A, Ardeshirpour Y, Lodish MB, Gourgari E, Sinaii N, Keil M i sur. Facial Plethora: Modern Technology for Quantifying an Ancient Clinical Sign and Its Use in Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3928-33. doi: 10.1210/jc.2015-2497
65. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest.* 2019 Dec;42(12):1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6
66. Raj R, Elshimy G, Mishra R, Jha N, Joseph V, Bratman R i sur. Dermatologic Manifestations of Endocrine Disorders. *Cureus.* 2021 Sep 27;13(9):e18327. doi: 10.7759/cureus.18327
67. Harada K, Otsuka F. Rigid Ears and Hyperpigmentation in Addison's Disease. *Am J Med.* 2020;133(5):e192. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.024
68. Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol.* 2006 Jul-Aug;24(4):276-80. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.04.006
69. Recalcatti S, Fantini F. Petrified Ears: A Clue for Adrenal Insufficiency. *Dermatopathology.* 2021 Mar 6;8(1):45-48. doi: 10.3390/dermatopathology8010009
70. Taguchi T, Yoshida M, Terada Y. Petrified Ear Auricles with Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency. *Intern Med.* 2017 Dec 1;56(23):3263-3264. doi: 10.2169/internalmedicine.9108-17
71. Sterkens, A., Lambert, J. & Bervoets, A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):215-230. doi: 10.1007/s10238-020-00673-w
72. Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Sigall DA i sur. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jul;83(1):123-130. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.004
73. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018 Oct;57(10):1157-1164. doi: 10.1111/ijd.14055

74. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci*. 2019 Aug 28;7(9):89. doi: 10.3390/medsci7090089
75. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.04.008
76. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. [internet]. 2016. [pristupljeno 25.5.2023.];37(5):467-520. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
77. Spritzer PM, Barone CR, Bazanella de Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5603-5613. doi: 10.2174/1381612822666160720151243
78. Yilmaz B, Yildiz BO. Endocrinology of Hirsutism: From Androgens to Androgen Excess Disorders. U: Pasquali R, Pignatelli D. *Hyperandrogenism in Women: Beyond Polycystic Ovary Syndrome*. Basel: S.Karger AG; 2019. Str. 108-119.
79. Abusailik MA, Muhanna AM, Almuhsen AA, Alhasanat AM, Alshamaseen AM, Bani Mustafa SM i sur. Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome. *Dermatol Reports*. 2021 Sep 15;13(2):8799. doi: 10.4081/dr.2021.8799
80. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016 Aug 13;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063
81. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Oct;18(5):737-54. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.007
82. Basta-Juzbašić A. Acne vulgaris. U: Basta-Juzbašić A, Bradamante M, Bukvić Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 463-474.
83. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ i sur. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary

- Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 6;6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003
84. Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013 Oct 21;11(4):e9860. doi: 10.5812/ijem.9860
85. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Feb;21(1):69-84. doi: 10.1007/s40257-019-00479-x
86. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2020;29(5):481-489. doi: 10.1111/exd.14091
87. National Library of Medicine [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; c2023 [pristupljeno 2.6.2023.] Seborrheic Dermatitis. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/>
88. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician.* 2015 Feb 1;91(3):185-90. PMID: 25822272
89. Radu AM, Carsote M, Dumitrascu MC, Sandru F. Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities. *Diagnostics (Basel).* 2022 Oct 17;12(10):2519. doi: 10.3390/diagnostics12102519

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27. svibnja 1997. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Stenjevec i Gimnaziju Lucijana Vranjanina, opći smjer. Nakon gimnazije, upisala sam prvu godinu integriranog preddiplomskog i diplomskog studija medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom (DSD C1). Tijekom studija sam volontirala u sklopu raznih studentskih organizacija te sudjelovala na brojnim radionicama i kongresima. U kolovožu 2023. godine odlazim na studentsku razmjenu u Rumunjsku u trajanju od mjesec dana gdje ću obavljati praksu na odjelu dermatologije.