

Utjecaj remisije Cushingova sindroma na parametre metaboličkoga sindroma

Balaško, Annemarie

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:175067>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Annemarie Balaško

**Utjecaj remisije Cushingova sindroma
na parametre metaboličkoga sindroma**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Annemarie Balaško

**Utjecaj remisije Cushingova sindroma
na parametre metaboličkoga sindroma**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb,
Zavodu za endokrinologiju

Voditelj rada: izv. Prof. dr. sc. Tina Dušek, dr. med., subspecijalistica endokrinologije i
dijabetologije

Iskreno se zahvaljujem svom mentoru izv. Prof. dr. sc. Tini Dušek na nesebičnoj
pomoći i prijateljskog podršci u cijelom procesu izrade ovog rada.

Zahvaljujem svim kolegama sa Zavoda za endokrinologiju KBC Zagreb koji su mi
pomogli u izradi ovog rada a posebno hvala dr. sc. Karin Zibar Tomšić na pomoći oko
statističke obrade podataka.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju i podršci te posebno hvala mojim
roditeljima koji su uvijek vjerovali u mene. Njima i posvećujem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	
1.1. Epidemiologija Cushingovog sindroma.....	1
1.2. Klinička slika, postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s CS.....	1
1.3. Metabolički parametri u Cushingovom sindromu.....	3
1.4. Utjecaj remisije CS na metabolički sindrom, komorbiditete, kvalitetu života i adrenalnu funkciju.....	4
1.4.1. Parametri metaboličkog sindroma.....	4
1.4.2. Kvaliteta života.....	5
1.4.3. Postoperativna adrenalna insuficijencija.....	5
1.5. Svrha rada.....	6
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	7
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	8
3.1. Glavni cilj.....	8
3.2. Sporedni ciljevi.....	8
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	9
4.1. Ispitanici.....	9
4.2. Uključni i isključni kriteriji.....	9
4.3. Plan istraživanja.....	9
4.4. Biokemijske metode.....	10
4.5. Radiološke metode.....	11
4.6. Kvaliteta života.....	11
4.7. Kriteriji za dijagnozu pojedinih bolesti	12
4.7.1. Cushingov sindrom.....	12
4.7.2. Metabolički sindrom.....	12
4.7.3. Arterijska hipertenzija.....	12
4.7.4. Hiperlipidemija.....	12
4.7.5. Debljina.....	13
4.7.6. Šećerna bolest.....	13
4.7.7. Evaluacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde.....	13
4.7.8. Remisija bolesti.....	13
4.7.9. Kardiovaskularni rizik.....	14
4.8. Statistička obrada podataka.....	14

5. REZULTATI.....	15
5.1. Prikaz općih značajki populacije.....	15
5.2. Prikaz komorbiditeta u ukupnoj populaciji.....	17
5.3. Prikaz ishoda liječenja prema etiologiji Cushingovog sindroma.....	18
5.4. Prikaz metaboličkih i hormonskih parametara prije liječenja prema etiologiji Cushingovog sindroma.....	19
5.5. Prikaz metaboličkih parametara prije liječenje te u remisiji u ukupnoj populaciji.....	21
5.6. Prikaz metaboličkih parametara u ukupnoj populaciji prije liječenje te u bolesnika koji nisu postigli remisiju bolesti.....	23
5.7. Metabolički i hormonski parametri nakon postizanja remisije bolesti prema etiologiji uspoređujući ACTH-ovisan i ACTH-neovisan CS.....	25
5.8. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti u ukupnoj populaciji.....	27
5.9. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema etiologiji..	28
5.10. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema spolu....	30
5.11. Metabolički parametri prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema spolu.....	31
5.12. Oporavak osovine.....	33
5.13. Kvaliteta života u ukupnoj populaciji.....	37
5.13.1. Pokretljivost.....	38
5.13.2. Skrb o sebi.....	39
5.13.3. Uobičajene aktivnosti.....	40
5.13.4. Bol i nelagoda.....	41
5.13.5. Tjeskoba i potištenost.....	42
5.13.6. Procjena općeg zdravstvenog stanja.....	43
5.14. Kvaliteta života prema etiologiji bolesti (ACTH-ovisan vs. ACTH neovisan CS).....	44
5.14.1. Pokretljivost.....	44
5.14.2. Skrb o sebi.....	45
5.14.3. Uobičajene aktivnosti.....	46
5.14.4. Bol i nelagoda.....	47
5.14.5. Tjeskoba i potištenost.....	47
5.14.6. Procjena općeg zdravstvenog stanja.....	47

5.15. Kardiovaskularni rizik (Heart risk score-HRS).....	48
6. RASPRAVA.....	50
6.1. Osvrt na rezultate liječenja i komorbiditete u ispitivanoj skupini.....	50
6.2. Metabolički parametri prije i nakon postizanja remisije bolesti.....	51
6.3. Oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde nakon uspješne operacije.....	53
6.4. Kvaliteta života.....	54
7. ZAKLJUČCI.....	56
8. SAŽETAK.....	57
9. SUMMARY.....	59
10. LITERATURA.....	61
11. ŽIVOTOPIS.....	70

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACTH kortikotropni hormon

AHA/NHLBI Američko kardiološko društvo/Nacionalni institut za srce, pluća i krv (od engl. *International Diabetes Federation i American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute*)

AKS akutni koronarni sindrom

CRH kortikotropin-oslobađajući hormon (od engl. *corticotrophin-releasing hormone*)

CS Cushingov sindrom

CVI cerebrovaskularni incident

DVT duboka venska tromboza

ECLIA elektrokemiluminescencija (od engl. *Electrochemiluminescence Immunoassay*)

EQ-5D standardni upitnik o kvaliteti života (od engl. *EuroQol Research Foundation*)

GLUT-2 prijenosnik glukoze 2 (od eng. *glucose transporter 2*)

GUP glukoza u plazmi

HbA1c glikirani hemoglobin (od engl. *glycated haemoglobin*)

HDL lipoprotein visoke gustoće (od engl. *High-Density Lipoprotein*)

HHN osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna osovina

HPA osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna (od engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)

IDF Međunarodno udruženje za dijabetes (od engl. *International Diabetes Federation*)

ITM indeks tjelesne mase

LDL lipoprotein niske gustoće (od engl. *Low-Density Lipoprotein*)

MR magnetska rezonancija

MSCT višeslojna kompjutorizirana tomografija

OGTT oralni test opterećenja glukozom

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

T1 T1 mjerena slika

T2 T2 mjerena slika

Utjecaj remisije Cushingova sindroma na parametre metaboličkoga sindroma

1. UVOD

Cushingov sindrom (CS) predstavlja rijedak endokrinološki poremećaj uzrokovan prekomjernom i dugotrajnom izloženosti organizma suviškom glukokortikoida. Najčešći uzrok CS je egzogena primjena suprafizioloških količina glukokortikoida (egzogeni ili jatrogeni CS) (1). Endogeni uzroci CS su rijetki i uzrokovani su prekomjernom sekrecijom kortizola koji se dijele na ACTH-ovisne i ACTH-neovisne uzroke. Najčešći endogeni uzrok CS je adenom hipofize koji luči ACTH (Cushingova bolest) i odgovoran je za oko 70% uzroka endogenog CS. Slijede ga ACTH-neovisni uzroci među kojima su najčešći benigni adenomi nadbubrežne žijezde, a ektopični tumori koji luče ACTH ili CRH predstavljaju najrjeđe uzroke endogenog CS (1-5). Cushingov sindrom povezan je s nizom komorbiditeta uključujući dijabetes, inzulinsku rezistenciju, hiperlipidemiju, pretilost, hipertenziju, ubranu aterosklerozu, osteoporozu, psihijatrijske poremećaje, hiperkoagulabilnost kao i supresiju imunološkog sustava (4). Posljedično tome, u ovih je bolesnika povećan kardiovaskularni rizik kao i mortalitet u usporedbi s općom populacijom (4,9,64,65) te im je narušena kvaliteta života (8).

1.1. Epidemiologija Cushingova sindroma

Endogeni CS predstavlja rijedak entitet s procijenjenom godišnjom incidencijom od 1,8 – 3,2 slučaja na milijun stanovnika. Od toga 1,2 – 1,7 slučaja na milijun stanovnika otpada na Cushingovu bolest, a 0,3 – 0,6 slučaja na milijun stanovnika na adrenalne tumore (4). Medijan dobi ovih bolesnika je od 36-48 godina kod Cushingove bolesti, a od 38-46 godina kod adrenalnih tumora (4) uz češću pojavnost u žena (> 70%) (4).

1.2. Klinička slika, postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s CS

Prisutnost CS karakterizirana je brojnim simptomima i znakovima. Međutim, niti jedan od njih nije patognomičan i mnogi su nespecifični (npr. debljina, hipertenzija, iregularne menstruacije ili intolerancija glukoze). Klinička slika je vrlo varijabilna i nespecifična,

debljina predstavlja najčešći klinički znak CS karakterizirana visceralnom distribucijom, okruglim licem (*moon face*) uz prisutnu proksimalnu mišićnu atrofiju i slabost, sklonost modri i pojavom lividnih strija kao najkarakterističnijim znakovima CS. Hipogonadizam je čest i javlja se podjednako u muškaraca i žena i karakteriziran je smanjenim libidom, infertilnošću, oligomenorejom ili amenorejom u žena, a erektilnom disfunkcijom u muškaraca (3). U 50-80% pacijenata se javlja smanjena mineralna gustoća kosti, osteoporoza te prijelomi kosti (3,23,24). Psihijatrijski i kognitivni poremećaji su prisutni u 70-85% pacijenata s CS uključujući depresiju, emocionalnu slabost i iritabilnost dok se rjeđe javljaju psihoze, manije, panične atake i paranoje (3,25). Povećana izloženost glukokortikoidima uzrokuje supresiju imunološkog sustava i na taj način povećava rizik od oboljenja od neželjenih infektivnih bolesti poglavito oportunističkih infekcija te eventualne sistemske diseminacije (31). Oko 60% pacijenata s CS razvit će proksimalnu mišićnu atrofiju i slabost s češćom pojavnošću u muškaraca (45).

Dijagnoza se postavlja na temelju biokemijskih pretraga. Postavljanje dijagnoze CS uključuje dva koraka. Prvi korak predstavlja potvrdu autonomnog lučenja kortizola, a drugi korak je određivanje etiologije hiperkortizolemije (6-7). Kao skrining test za potvrdu autonomnog lučenja kortizola koristi se prekonoćni supresijski test s 1 mg deksametazona ili dvodnevni test s 2 mg deksametazona kojim se dokazuje gubitak negativne povratne sprege osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Test se smatra urednim ako je kortizol nakon supresije < 50 nmol/L što isključuje hiperkortizolemiju (16,17). Uz to se koristi i određivanje slobodnog kortizola u 24h urinu koji je povišen u osoba s CS (2,18,19,75) te određivanje kortizola iz seruma ili sline u ponoć kao dokaz gubitka diurnalnog ritma lučenja kortizola u bolesnika s hiperkortizolemijom. Gubitak fiziološkog cirkadijalnog ritma lučenja kortizola predstavlja biokemijsku abnormalnost u pacijenata s CS kod kojih se nalaze više vrijednosti kortizola u ponoć zbog čega se ta metoda koristi u dijagnozi CS (2,20). Nakon biokemijske potvrde hiperkortizolemije potrebno je definirati etiologiju CS pomoću određivanja ACTH iz seruma na temelju kojeg dijelimo CS na ACTH-ovisan i ACTH-neovisan CS. Vrijednost ACTH < 2.2 pmol/L (< 10 pg/ml) upućuje na adrenalno porijeklo CS i u toj skupini pacijenata treba dalje učiniti MSCT nadbubrežnih žlijezda s ciljem radiološke potvrde adenoma/tumora nadbubrežne žlijezde.

Vrijednosti ACTH > 4.4 pmol/L (> 20 pg/ml) upućuje na pituitarno porijeklo CS zbog čega se u daljnjem dijagnostičkom algoritmu savjetuje magnetna rezonancija (MR)

hipofize radi vizualizacije pituitarnog adenoma. U manjem postotku, otprilike 20%, pacijenata s ACTH-ovisnim CS je prisutno ektopično lučenje ACTH najčešće iz neuroendokrinih tumora pluća, gušterače, štitnjače ili timusa. Za razlikovanje pituitarnog od ektopičnog porijekla CS se katkad koriste dinamički testovi poput CRH-testa i velikog deksametazonskog testa, a u dvojbenim slučajevima provodi se kateterizacija petroznih sinusa kao zlatni standard i ujedno najprecizniju metodu u razlikovanju ektopičnog od pituitarnog porijekla CS (2,17,21,22). Nakon biokemijske potvrde slijede radiološke pretrage radi lokalizacije tumora, a one uključuju magnetnu rezonanciju hipofize kod pacijenata s ACTH-ovisnim CS odnosno MSCT vrata, toraksa i abdomena kod ektopičnog CS (7) te MSCT nadbubrežnih žlijezda kod ACTH-neovisnog CS (2). Liječenje ACTH-ovisnog CS uključuje transfenoidalnu ablaciju adenoma hipofize, kod ACTH neovisnog CS adrenalektomiju, a kod ektopičnog CS potrebno je liječenje primarnog tumora.

1.3. Metabolički parametri u Cushingovom sindromu

U sklopu CS javljaju se brojne metaboličke promjene koje predstavljaju metabolički sindrom karakteriziran arterijskom hipertenzijom, visceralnom pretilošću, poremećenom homeostazom glukoze i dislipidemijom (32). Karakteristične promjene lipidnog profila uključuju povišene vrijednosti LDL-kolesterola i triglicerida te snižene vrijednosti HDL-kolesterola; hiperkolesterolemija se javlja u 16-60% pacijenata a hipertrigliceridemija u 7-36% pacijenata s CS (30,35).

Također je prisutna intolerancija glukoze u 21-64% pacijenata, inzulinska rezistencija s posljedičnim razvojem dijabetesa u 45-70% pacijenata (3,26,27,30). Dugotrajna hiperkortizolemija uzrokuje disfunkciju beta-stanica gušterače, javlja se smanjen unos glukoze u beta-stanicama smanjujuću ekspresiju GLUT-2 transportera i glukokinaze što dovodi do smanjenog lučenja inzulina (30). S druge strane je u jetri povećana glukoneogeneza aktivacijom enzima (primarno glukoza-6-fosfataze) uz povećanu lipolizu i proteolizu koji osiguravaju supstrate za glukoneogenezu i na taj način antagoniziraju učinak inzulina (30), dolazi do povećanog otpuštanje glukoze u cirkulaciju te razvoja inzulinske rezistencije (26,32,33). Steatoza jetre i visceralna pretilost je češća u pacijenata s CS (3,29).

Hipertenzija je često prisutna u pacijenata s CS s prevalencijom od 80% (3,27,28). Nakon izliječenja perzistira u 24-56% pacijenata, osobito u starijih pacijenata ili u onih pacijenata s dugotrajnijom hiperkortizolemijom ili dužom nereguliranom hipertenzijom (36). Mehanizmi koji pridonose razvoju hipertenzije u pacijenata s CS uključuju mineralokortikoidnu aktivnost kortizola, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, povećanu osjetljivost beta adrenergičkih receptora na kateholamine, povećani minutni volumen, povećanu perifernu i renovaskularnu rezistenciju, inzulinsku rezistenciju i apneju u snu (37,38).

Bolesnici s CS imaju povećanu debljinu intime medije karotidnih arterija uz prisutnu endotelnu disfunkciju (42,43).

Svaka pojedina komponenta metaboličkog sindroma povećava rizik od kardiovaskularnog oboljenja i uz povećanu hiperkoagulabilnost povećaju i morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s CS (3,64).

1.4. Utjecaj remisije CS na metabolički sindrom, komorbiditete, kvalitetu života i adrenalnu funkciju

1.4.1. Parametri metaboličkog sindroma

Kod bolesnika s Cushingovim sindromom mortalitet je povećan (85), a kod bolesnika u remisiji bolesti podaci o mortalitetu i morbiditetu nisu konzistentni, dijelom zbog metodoloških razlika, a dijelom i zbog različitih dijagnostičkih kriterija (32,62,63,66,67,68,69). Postoje pokazatelji da i nakon postizanja biokemijske remisije bolesti ovi bolesnici zadržavaju povećani kardiovaskularni rizik zbog dugotrajnih metaboličkih i vaskularnih posljedica uzrokovanih hiperkortizolemijom što dovodi do povećanog kardiovaskularnog pobola (4,9,10). Dosadašnja istraživanja koja su uspoređivala metaboličke parametre kod bolesnika s CS pokazala su da postoperativno dolazi do promjena u tjelesnom sastavu u vidu smanjenja masnog tkiva te smanjenja nekih, ali ne svih markera kardiovaskularnog rizika (10). Prema istraživanju Giordana i suradnika, unatoč postignutoj remisiji bolesti, postojale su i dalje metaboličke promjene i povećani kardiovaskularni pobol koji je bio izraženiji u bolesnika s ACTH ovisnim CS (60). S druge strane Clayton i suradnici su pokazali da

bolesnici u remisiji nemaju povećani mortalitet iako kardiovaskularni rizični čimbenici mogu perzistirati nakon uspješne biokemijske remisije bolesti (62).

Poboljšanje lipidnog profila se obično javlja nakon izlječenja bolesti, ali u 30% pacijenata perzistira patološki lipidogram (30, 35). Aterosklerotski plakovi su češće prisutni u pacijenata s CS u usporedbi s kontrolnom populacijom čak i nakon dugotrajne remisije bolesti (44).

1.4.2. Kvaliteta života

CS, neovisno o etiologiji (tumor hipofize, adenom nadbubrežne žlijezde ili ektopično lučenje ACTH), narušava kvalitetu života, posebno u fazi hiperkortizolemije, ali često i nakon izlječenja. Izlječenje CS poboljšava kvalitetu života kod određenog broja pacijenata za što je potrebno i nekoliko mjeseci, dok se kod nekih pacijenata kvaliteta života nikada ne izjednači sa zdravim pojedincima. Depresija, anksioznost i kognitivna oštećenja su često prisutna (11). Najznačajniji prediktor bolje kvalitete života nakon postignute remisije bolesti su rano postavljanje dijagnoze te rano liječenje. Bolesnici koji su u remisiji imaju bolju kvalitetu života (12). Različiti upitnici kvalitete života pokazali su nepotpuni fizički i psihološki oporavak nakon terapije. Rezidualna oštećenja često utječu na kvalitetu života dugi period vremena nakon uspješnog liječenja pituitarnih adenoma (13).

1.4.3. Postoperativna adrenalna insuficijencija

Nakon uspješnog liječenja CS, neovisno o etiologiji, dolazi do prolazne ili trajne adrenalne insuficijencije zbog supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda uzrokovane hiperkortizolemijom. Dosadašnja istraživanja su pokazala da u bolesnika s Cushingovom bolesti medijan trajanja adrenalne insuficijencije, nakon transfenoidalne operacije, iznosi 15 mjeseci, a mlađa dob prilikom postavljanja dijagnoze kao i duže trajanje znakova i simptoma hiperkortizolemije, prije dijagnoze i operacije, bili su povezani s dužim trajanjem adrenalne insuficijencije. S druge pak strane postoje istraživanja koja povezuju brži oporavak osovine s mlađom dobi (14). Medijan trajanja postoperativne adrenalne insuficijencije kod bolesnika sa adrenalnim CS iznosi 18 i pol mjeseci. Biokemijski izraženija hiperkortizolemija i stupanj supresije

osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, kao i terapija ketokonazolom prije operacije, uzrokovali su duži oporavak osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. U bolesnika s adrenalnim CS je oporavak osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda nakon jednostrane adrenaletomije primarno ovisio o težini hiperkortizolemije (14-15).

1.5. Svrha rada

Cushingov sindrom predstavlja rijetku bolest te su studije koje su se bavile razlikama u metaboličkim parametarima kod bolesnika prije i nakon postizanja remisije bolesti vrlo rijetke, ograničene malim brojem ispitanika i pokazuju kontradiktorne rezultate. Stoga je svrha ovog rada istražiti razliku u metaboličkim parametrima kod bolesnika s Cushingovim sindromom, prije i nakon postizanja remisije bolesti, pokušati savladati kontradiktornosti rezultata dosadašnjih studija te unaprijediti razumijevanje uloge kortizola u nastanku metaboličkog sindroma.

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Šest mjeseci nakon postizanja remisije Cushingovog sindroma dolazi do smanjenja opsega struka te poboljšanja lipidnog profila, regulacije krvnog tlaka i glikemije.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Glavni cilj: Ispitati učinak remisije Cushingovog sindroma na pojedine komponente metaboličkog sindroma koje uključuju opseg struka, glikemiju, krvni tlak te lipidni profil.

3.2. Sporedni ciljevi:

1. Ispitati incidenciju kardiovaskularnih i tromboembolijskih događaja kod bolesnika s Cushingovim sindromom, ispitati razlike između bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom.
2. Izračunati kardiovaskularni rizik kod bolesnika s Cushingovim sindromom prije i nakon postizanja remisije te ispitati razlike između bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom.
3. Analizirati kvalitetu života bolesnika s Cushingovim sindromom prije i nakon postizanja remisije bolesti i ispitati razlike između bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom.
4. Analizirati brzinu oporavka funkcije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde nakon izlječenja Cushingovog sindroma te ispitati razlike između bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje koje je obuhvatilo razdoblje između 2011. do 2017. godine je uključeno 78 bolesnika (65 žena i 13 muškaraca u dobi od 18 do 70 godina) kojima je, u navedenom razdoblju, postavljena dijagnoza Cushingovog sindroma pituitarne i adrenalne etiologije i koji su podvrgnuti operativnom liječenju. Nakon operativnog liječenja su bolesnici praćeni najmanje 6 mjeseci. Podaci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije, završno s 2017. godinom. Istraživanje je provedeno u Zavodu za endokrinologiju KBC Zagreb.

Svim ispitanicima su prikupljeni anamnestički podaci, antropometrijske karakteristike uz mjerenje krvnog tlaka te dijagnostička obrada. Etička povjerenstva KBC Zagreba i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu su odobrila istraživanje.

4.2. Uključni i isključni kriteriji

U istraživanje su uključeni bolesnici s Cushingovim sindromom pituitarne i adrenalne etiologije koji su podvrgnuti operativnom liječenju u KBC Zagreb. Bolesnici s pituitarnim CS su operirali neurokirurzi u Klinici za neurokirurgiju, a bolesnike s adrenalnim CS su operirali urolozi u Klinici za urologiju. Iz istraživanja su isključeni bolesnici s ektopičnim lučenjem ACTH te adrenokortikalnim karcinomom.

4.3. Plan istraživanja

Prije operativnog zahvata svim bolesnicima je učinjena hormonska obrada (koncentracija kortizola nakon prekonnoćne supresije s 1 mg deksametazona, kortizol u ponoć, ACTH te koncentracija slobodnog kortizola u urinu) u Zavodu za endokrinologiju, kako bi se utvrdilo da se radi o Cushingovom sindromu. Također je učinjena standardna biokemijska obrada: glukoza natašte, glikirani hemoglobin (HbA1c) kod dijabetičara, kolesterol, trigliceridi, lipoprotein velike gustoće (engl. *HDL*) te lipoprotein male gustoće (engl. *LDL*). Navedene pretrage su ponovljene 6 mjeseci nakon operacije. Pri određivanju vrijednosti biokemijskih parametara korištene su

standardne biokemijske metode i komercijalni dijagnostički testovi prema uputi proizvođača uz primjenu pravila dobre laboratorijske prakse.

Nakon laboratorijske obrade kada se utvrdilo da li se radi o ACTH-ovisnom ili ACTH-neovisnom CS učinjena je radiološka obrada koja je uključivala MR hipofize za ACTH-ovisni CS te MSCT nadbubrežnih žlijezda za ACTH-neovisni CS.

Postoperativno su bolesnici evaluirani nakon 6 mjeseci s ciljem procjene aktivnosti bolesti i pituitarne funkcije te su bolesnici podijeljeni u dvije skupine, onu s remisijom bolesti i bez remisije odnosno s aktivnom bolesti.

4.4. Biokemijske metode

Svakom bolesniku je na početku istraživanja izvađena krv u 8 sati ujutro natašte iz koje su komercijalnim dijagnostičkim testovima određeni: glukoza natašte, glikirani hemoglobin (HbA1c) kod dijabetičara, kolesterol, trigliceridi, lipoprotein velike gustoće (engl. *HDL*) te lipoprotein male gustoće (engl. *LDL*). Navedene pretrage su ponovljene kod svih bolesnika nakon 6 mj.

U analizama su korištene standardne preporučene biokemijske metode, automatizirane ili poluautomatizirane, provedene prema uputama proizvođača, uz primjenu pravila dobre laboratorijske prakse. Za određivanje koncentracije glukoze u plazmi, kolesterola i triglicerida korištena je fotometrija (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka). HbA1c u punoj krvi je određen imunoturbidimetrijom (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka), a za određivanje HDL i LDL korištena je homogena enzimska metoda (Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka).

Hormonski nalazi

Pri uključivanju u istraživanje je svakom bolesniku u 8 sati ujutro natašte izvađena krv iz koje su komercijalnim dijagnostičkim testovima određeni koncentracija ACTH ujutro natašte te koncentracija kortizola iz uzorka krvi u ponoć. Svi bolesnici su skupljali 24-satni uzorak urina radi određivanja slobodnog kortizola u 24h urinu.

Za određivanje koncentracije kortizola u serumu i količine kortizola u urinu te ACTH korištena je elektrokemiluminescencija (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Njemačka).

Endokrinološki testovi

Prekonoćni deksametazonski test

Ovaj test je korišten za postavljanje dijagnoze Cushingovog sindroma. Svim bolesnicima je u 8 sati ujutro izvađena krv za određivanje koncentracije kortizola nakon što su večer prije u 23 sata popili 1 mg deksametazona. Test je učinjen na početku ispitivanja te nakon 3-6 mjeseci kod bolesnika s aktivnom bolesti.

4.5. Radiološke metode

Kod bolesnika s ACTH-ovisnim CS odnosno Cushingovom bolesti učinjena je magnetska rezonancija selarne regije koja predstavlja zlatni standard u radiološkoj dijagnostici adenoma hipofize. Korištene su koronarne i transverzalne T1-mjerene i T2-mjerene snimke prije i nakon primjene kontrasta. Kod bolesnika s ACTH-neovisnim CS učinjen je MCST nadbubrežnih žlijezda bez kontrasta radi dijagnoze adenoma nadbubrežne žlijezde.

4.6. Kvaliteta života

Svi bolesnici prije i nakon postignute remisije bolesti, ispunit će su standardizirani upitnik o zdravlju (EQ-5D, validirana hrvatska verzija) koji je sastavljen od 5 dijelova koji definiraju zdravlje unutar pet dimenzija: pokretljivost, skrb o sebi, uobičajene aktivnosti, bol ili neugodnost, tjeskoba ili potištenost. Svaka od tih dimenzija se dijeli u tri stupnja: nema problema, problem je umjeren, odnosno jak. Što je veći zbroj bodova to je lošija kvaliteta života. Uz to se procjenjuje opće zdravstveno stanje krivuljom od nula, što simbolizira najgoru ocjenu zdravstvenog stanja do sto, što simbolizira najbolju ocjenu zdravstvenog stanja.

4.7. Kriteriji za dijagnozu pojedinih bolesti

4.7.1. Cushingov sindrom

Cushingov sindrom je definiran povišenom razinom slobodnog kortizola u 24h urinu odnosno vrijednošću slobodnog kortizola iznad referentnih nalaza (> 379 nmol/24h), izostankom supresije kortizola < 138 nmol/L u prekonocnom deksametazonskom testu (1 mg) te povišenom koncentracijom kortizola u ponoć > 50 nmol/L za bolesnike koji spavaju te > 207 nmol/L za budne bolesnike. Na temelju vrijednosti ACTH dijeli se CS na ACTH-ovisni (normalan ili povišen ACTH $> 13,9$ pmol/L) te ACTH-neovisan CS (ACTH suprimiran $< 2,2$ pmol/L).

4.7.2. Metabolički sindrom

Dijagnoza metaboličkog sindroma je postavljena na temelju IDF-a i AHA/NHLBI (International Diabetes Federation i American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) prema kojima moraju biti pozitivna tri od sljedećih kriterija: povećan opseg struka (specifično za pojedine populacije), povišena koncentracija triglicerida $\geq 1,7$ mmol/L (ili liječenje hipertrigliceridemije lijekovima), snižena koncentracija HDL-a $< 1,0$ mmol/L (muškarci) te $< 1,3$ mmol/L (žene), povišen arterijski tlak (ili terapija antihipertenzivima): sistolički tlak ≥ 130 mmHg i/ili dijastolički ≥ 85 mmol/L, povišena koncentracija glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/L (ili liječenje hiperglikemije lijekovima) (46).

4.7.3. Arterijska hipertenzija

Hipertenzija je definirana sistoličkim tlakom > 140 mmHg i/ili dijastoličkim tlakom > 90 mmHg i/ili korištenjem antihipertenzivnih lijekova (47).

4.7.4. Hiperlipidemija

Hiperlipidemija je definirana povišenom koncentracijom ukupnog kolesterola $> 5,2$ mmol/L odnosno sniženom koncentracijom HDL kolesterola ($< 1,0$ mmol/L za muškarce i $< 1,3$ mmol/L za žene) ili povišenom koncentracijom triglicerida ($\geq 1,69$ mmol/L) ili LDL $> 3,3$ mmol/L ili uzimanjem lijekova za hiperlipidemiju (59).

4.7.5. Debljina

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) je debljina definirana kao indeks tjelesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, dok se prekomjerna tjelesna masa definira kao ITM od 25,00 do 29,99 kg/m^2 .

4.7.6. Šećerna bolest

Šećerna bolest je definirana kao povišena razina glukoze u plazmi iznad 11,1 mmol/L uz prisutne simptome hiperglikemije (poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak na težini) i /ili glukoza u plazmi natašte iznad 7 mmol/L i/ili glukoza u oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT) nakon 2 sata veća od 11,1 mmol/L i/ili HbA1c iznad 6,5% (48).

4.7.7. Evaluacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde

Funkcija odnosno oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde određuje se mjerenjem koncentracije kortizola u serumu i testom stimulacije sa sintetskim ACTH (1 μg). Koncentracija kortizola u serumu u 8h $< 130 \text{ nmol/L}$ označava insuficijenciju kortikotropnih stanica hipofize, a koncentracija kortizola u serumu u 8h $> 330 \text{ nmol/L}$ označava normalnu funkciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde. Kod vrijednosti kortizola između 130-330 nmol/L učinjen je test stimulacije sa sintetskim ACTH pri kojem koncentracija kortizola iznad 550 nmol/L ukazuje na urednu funkciju osovine.

4.7.8. Remisija bolesti

Remisija Cushingovog sindroma je definirana normalnom količinom kortizola u 24h mokraći kao i nalazom adekvatno suprimiranog lučenja kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu ($< 80 \text{ nmol/L}$).

Poboljšanje metaboličkih parametara šest mjeseci nakon postignute remisije bolesti u bolesnika s Cushingovim sindromom, definira se kao smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida, te povećanjem HDL kolesterola ili smanjenjem doze/izostavljanjem terapije hipolipemicima, smanjenjem glikemije natašte ili postprandijalno, smanjenjem vrijednosti HbA1c, smanjenjem opsega struka i tjelesne težine, ITM te boljom regulacijom arterijskog tlaka i/ili smanjenjem doze i broja lijekova za liječenje hipertenzije.

4.7.9. Kardiovaskularni rizik

Svim bolesnicima prije i nakon postignute remisije bolesti je izračunat ukupni kardiovaskularni rizik na temelju Heart risk kalkulatora (17). Radi se o računalnom programu koji izračunava 10-godišnji rizik za pojavu kardiovaskularnog incidenta uzimajući u obzir dob, spol, rasu, koncentraciju ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, vrijednosti krvnog tlaka i postojanje šećerne bolesti te pušenja.

4.8. Statistička obrada podataka

Statistička raščlamba podataka vršena je pomoću SPSS programa (verzija 17.0), postupcima ispitivanja razlika. Zbog male veličine uzorka koristila se neparametrijska statistika. Deskriptivna statistika numeričkih varijabli iskazana je medijanom kao mjerom srednje vrijednosti i rasponom kao mjerom varijabilnosti (minimum-maksimum). Nominalni pokazatelji prikazani su učestalošću, brojem i/ili postotkom. Razlike u numeričkim pokazateljima između dva nezavisna uzorka ispitane su pomoću Mann-Whitneyevog testa. Razlike u numeričkim pokazateljima između dva zavisna uzorka ispitali smo Wilcoxonovim testom. Razlike u nominalnim pokazateljima (proporcijama) između dva uzorka ispitane su pomoću χ^2 testa (ili Fisherovog egzaktnog testa) i omjera rizika s 95% intervalom pouzdanosti ili McNemar testa između dva zavisna nominalna pokazatelja. Kaplan-Meier analiza preživljenja se koristila kao mjera analize vremena oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Značajnost je prihvaćena na razini $P < 0,05$.

5. Rezultati

5.1. Prikaz općih značajki populacije

Opće značajke populacije 78 bolesnika (13 muškaraca i 65 žena) s Cushingovim sindromom prikazane su u Tablici 1 i Tablici 2. Medijan dobi bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze je bio 46 godina (raspon 18-70 godina). Žene su činile 83,3%, a muškarci 16,7% ispitanika.

ACTH-ovisni CS ili Cushingovu bolest je imalo 69,2% (54) ispitanika, a 30,8% (24) ispitanika je imalo ACTH-neovisni CS.

U skupini ACTH-ovisnog CS (Tablica 1 i 2) pretilih je bilo 38,9% (21) ispitanika, šećernu bolest je imalo 29,6% (16) ispitanika, arterijsku hipertenziju 70,4% (38), a hiperlipidemiju 38,9% (21) ispitanika. Među ispitanicima te skupine bilo je najviše žena 81,5% (44). Pušača je bilo 25,9% (14).

Medijan dužine praćenja je bio 26 mjeseci (raspon 1-156 mjeseci).

Prosječno trajanje simptoma prije postavljanja dijagnoze je bilo 2 godine (raspon 0-20 godina).

U skupini ACTH-neovisnog CS (Tablica 1 i 2) pretilih je bilo 50% (12) ispitanika, šećernu bolest je imalo 37,5% (9) ispitanika, arterijsku hipertenziju 91,7% (22), a hiperlipidemiju 62,5% (15). Također je u toj skupini bilo najviše žena 87,5% (21).

Pušača je bilo 54,2% (13).

Medijan dužine praćenja je bio 21 mjesec (raspon 3-60 mjeseci).

Prosječno trajanje simptoma prije postavljanja dijagnoze je bilo 1,5 godina (raspon 0-13 godina).

Tablica 1. Opći podaci o ispitivanoj populaciji prije operacije

	SVI	ACTH ovisni CS	ACTH neovisni CS	P vrijednost
N	78	54	24	
Dob (godine)*	46 (18-70)	41 (18-70)	53 (24-65)	0,054
Spol (M/Ž)	13/65	10/44	3/21	0,744
ITM (kg/m ²)*	29 (20-44)	28 (20-44)	30 (23-42)	0,28
Opseg struka (cm)*	103 (71-126)	100 (71-126)	106 (84-122)	0,209
Sistolički krvni tlak (mmHg)*	145 (120-185)	145 (120-185)	150 (125-180)	0,135
Dijastolički krvni tlak (mmHg)*	90 (70-130)	90 (70-130)	95 (80-110)	0,124
Pušenje (da/ne)	27/51	14/40	13/11	0,016
Dužina praćenja (mjeseci)*	24 (1-156)	26 (1-156)	21 (3-60)	0,177

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

M=muškarci; Ž=žene; ITM= indeks tjelesne mase

5.2. Prikaz komorbiditeta u ukupnoj populaciji

U tablici 2. prikazana je učestalost najčešćih pridruženih bolesti u ukupnoj populaciji ispitanika. Najviše bolesnika imalo arterijsku hipertenziju (76,9%), potom dislipidemiju (46,2%), pretilost (42%), šećernu bolest (32%), a tromboembolijske događaje (što uključuje moždani udar, srčani udar, emboliju pluća te duboku vensku trombozu) je imalo 11,5%.

U skupini ACTH-ovisnog CS je najviše bolesnika imalo arterijsku hipertenziju (70,4%), pretilost (39%), potom dislipidemiju (38,9%), šećernu bolest (29,6%) te tromboembolijske bolesti (11,1%).

U skupini ACTH-neovisnog CS je najviše bolesnika imalo arterijsku hipertenziju (91,7%), dislipidemiju (62,5%), pretilost (50%), šećernu bolest (37,5%) te tromboembolijske bolesti (12,5%).

Nema statističke značajne razlike u pojavnosti kardiovaskularnih i tromboembolijskih događaja između ACTH-ovisnog i ACTH-neovisnog CS.

Tablica 2. Učestalost najčešćih pridruženih bolesti u skupini ispitanika

	Ukupna populacija N=78	ACTH-ovisni N=54	ACTH-neovisni N=24	P vrijednost
Arterijska hipertenzija (%)	76,9	70,4	91,7	0,045
Šećerna bolest (%)	32	29,6	37,5	0,492
Dislipidemija (%)	46,2	38,9	62,5	0,054
Pretilost (%)	42	39	50	0,359
Tromboembolijske bolesti (CVI; AKS; embolija pluća; DVT) (%)*	11,5	11,1	12,5	1,0

*CVI-cerebrovaskularni inzult; AKS-akutni koronarni sindrom; DVT-duboka venska tromboza

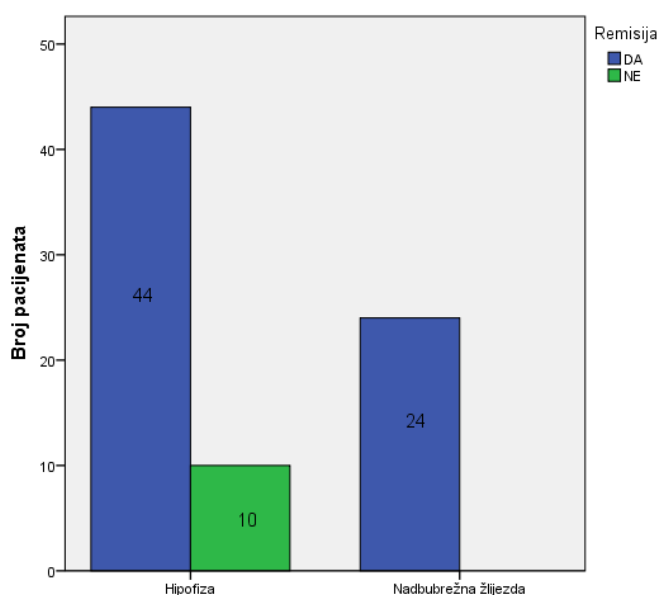
5.3. Prikaz ishoda liječenja prema etiologiji CS

Tablica 3. prikazuje ishod liječenja ispitivane populacije prema etiologiji CS.

U ispitivanoj populaciji 87,2% (68) bolesnika je postiglo remisiju bolesti dok su 12,8% (10) bolesnika imalo aktivnu bolest. U skupini bolesnika u remisiji 3,8% (3) bolesnika je razvilo recidiv bolesti. Udio bolesnika u remisiji u ACTH-ovisnoj skupini iznosi 81,5% (44), a u ACTH-neovisnoj skupini 100% (24). Svi bolesnici koji su razvili recidiv nakon remisije bolesti imali su ACTH-ovisan CS (slika 1).

Tablica 3. Ishod liječenja ispitivane populacije prema etiologiji CS

Ishod	Udio bolesnika			p
	Ukupno (N)	ACTH-ovisan CS (N)	ACTH-neovisan CS (N)	
Remisija	68/78	44/54	24/24	0,027
Aktivna bolest	10/78	10/10	0	
Recidiv	3/68	3/44	0	



Slika 1. Ishod liječenja ovisno o etiologiji CS. Brojevi unutar dijelova grafa prikazuju broj ispitanika.

5.4. Prikaz metaboličkih i hormonskih parametara prije liječenja prema etiologiji CS

Tablica 4. prikazuje metaboličke i hormonske parametre prije početka liječenja prema etiologiji bolesti. Glikemija natašte (GUP) iznosila je 5,3 mmol/L (3,9-13,6) u ACTH-ovisnom CS te 5,7 mmol/l (3,9-10,9) u ACTH-neovisnom CS. HbA1c u postocima je iznosio 5,7% (4,9-11,6) za ACTH-ovisni CS te 6,6% (5,3-9,7) za ACTH-neovisan CS. Lipidogram je pokazao sljedeće vrijednosti za ACTH-ovisan CS (sve u mmol/l): ukupni kolesterol 5,4 (3,0-9,4), HDL kolesterol 1,5 (0,6-2,8), LDL kolesterol 3,2 (1,1-5,8), te trigliceridi 1,5 (0,4-5,2). U ACTH-neovisnom CS je lipidogram pokazao sljedeće vrijednosti (u mmol/l): ukupni kolesterol 5,1 (3,3-8,4), HDL kolesterol 1,4 (1,0-2,3), LDL kolesterol 2,7 (1,2-5,9), te trigliceridi 1,7 (0,5-4,1).

Među hormonskim parametrima nađena je jedino statistički značajna razlika u vrijednosti ACTH između skupina dok su vrijednosti slobodnog kortizola u urinu, kortizola u ponoć te kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu bile bez statistički značajne razlike.

Tablica 4. Metabolički i hormonski parametri prije početka liječenja u ispitivanoj populaciji podijeljenoj prema etiologiji

	ACTH-ovisan CS	ACTH-neovisan CS	p
GUP (mmol/l) *	5,3 (3,9-13,6)	5,7 (3,9-10,9)	0,762
HbA1c (%)*	5,7 (4,9-11,6)	6,6 (5,3-9,7)	0,129
Kolesterol (mmol/l) *	5,4 (3,0-9,4)	5,1 (3,3-8,4)	0,26
HDL (mmol/l) *	1,5 (0,6-2,8)	1,4 (1,0-2,3)	0,568
LDL (mmol/l) *	3,2 (1,1-5,8)	2,7 (1,2-5,9)	0,163
Trigliceridi (mmol/l) *	1,5 (0,4-5,2)	1,7 (0,5-4,1)	0,822

Kortizol u dU (nmol/dU) *	1102 (raspon 84-8149)	1525 (120-6214)	0,133
Kortizol nakon 1 mg deksametazona (nmol/l) *	445 (87-1429)	551 (138-879)	0,096
Kortizol u ponoć (nmol/l) *	493 (102-1425)	542 (211-875)	0,403
ACTH (pmol/l) *	13,4 (3,3-99,5)	0,2 (0,2-2,2)	0,001

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

GUP=glukoza u plazmi; HbA1c=glikirani hemoglobin; ITM=indeks tjelesne mase;

ACTH=kortikotropni hormon

5.5. Prikaz metaboličkih parametara prije liječenje te u remisiji u ukupnoj populaciji

Tablica 5. prikazuje i uspoređuje metaboličke parametre prije početka liječenja te nakon postizanja remisije bolesti u ukupnoj populaciji ispitanika.

Nađena je statistička značajna razlika u sljedećim metaboličkim parametrima prije liječenja i nakon postizanja remisije: glikemija natašte (GUP) prije liječenja 5,3 mmol/l (3,9-13,6), a nakon postizanja remisije 4,6 mmol/l (3,5-6,8), HbA1c u postocima je iznosio prije liječenja 5,9% (4,9-11,6), a nakon remisije 5,6% (4,8-6,6). Sljedeći lipidni parametri postigli su statističku značajnu razliku: ukupni kolesterol prije liječenja 5,2 mmol/l (3,3-9,4) te u remisiji 4,4 mmol/l (2,8-7,5), HDL kolesterol prije liječenja 1,4 mmol/l (0,9-2,8) te u remisiji 1,2 mmol/l (0,7-2,3).

U vrijednosti LDL kolesterola prije liječenja 3,0 mmol/l (1,2-5,9) te u remisiji 2,5 mmol/l (1,1-5,1) te triglicerida prije liječenja 1,4 mmol/l (0,4-4,1) i u remisiji 1,6 mmol/l (0,6-4,8) nije postignuta statistički značajna razlika.

Također je nađena značajna statistička razlika u indeksu tjelesne mase (ITM), opsegu struka te sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku prije početka liječenja te u remisiji.

Tablica 5. Metabolički parametri prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji (cijela populacija)

	prije liječenja	nakon postizanja remisije	p
GUP (mmol/l) *	5,3 (3,9-13,6)	4,6 (3,5-6,8)	0,001
HbA1c (%)*	5,9 (4,9-11,6)	5,6 (4,8-6,6)	0,007
Kolesterol (mmol/l) *	5,2 (3,3-9,4)	4,4 (2,8-7,5)	0,032
HDL (mmol/l) *	1,4 (0,9-2,8)	1,2 (0,7-2,3)	0,001

LDL (mmol/l) *	3,0 (1,2-5,9)	2,5 (1,1-5,1)	0,103
Trigliceridi (mmol/l) *	1,4 (0,4-4,1)	1,6 (0,6-4,8)	0,561
ITM (kg/m ²) *	29 (20-44)	27 (18-41)	0,001
Opseg struka (cm) *	103 (71-126)	96 (70-119)	0,001
Sistolički krvni tlak (mmHg) *	145 (120-185)	125 (100-160)	0,001
Dijastolički krvni tlak (mmHg) *	90 (75-130)	80 (60-100)	0,001

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

GUP=glukoza u plazmi; HbA1c=glikirani hemoglobin; ITM=indeks tjelesne mase;

5.6. Prikaz metaboličkih parametara u ukupnoj populaciji prije liječenje te u bolesnika koji nisu postigli remisiju bolesti

Tablica 6. prikazuje i uspoređuje metaboličke parametre prije početka liječenja te nakon liječenja u bolesnika sa i dalje aktivnom bolesti u ukupnoj populaciji ispitanika. Glikemija natašte (GUP) prije liječenja iznosila je 6,2 mmol/l (4,2-11,3) a nakon liječenja u aktivnoj bolesti 6,0 mmol/l (3,5-9,8). HbA1c u postocima je iznosio prije liječenja 7,0% te u aktivnoj bolesti 7,5% (5,5-8,8). Lipidogram je pokazao sljedeće vrijednosti prije liječenja za ukupnu populaciju (sve u mmol/l): ukupni kolesterol 6,3 (3,0-7,5), HDL kolesterol 1,1 (0,6-2,0), LDL kolesterol 3,7 (1,1-4,8), trigliceridi 2,7 (1,2-5,2). Nakon liječenja u skupini bolesnika s i dalje aktivnom bolesti je lipidogram pokazao sljedeće vrijednosti (u mmol/l): ukupni kolesterol 6,2 (2,6-7,8), HDL kolesterol 1,3 (0,7-1,6), LDL kolesterol 3,8 (1,3-5,2), trigliceridi 1,9 (0,8-5,2). Nije postignuta statistički značajna razlika između metaboličkih parametara prije liječenja te nakon liječenja u skupini bolesnika koja nije postignula remisiju bolesti (i dalje aktivna bolest).

Također nije nađena značajna statistička razlika u indeksu tjelesne mase (ITM), opsegu struka te sistoličkom i dijastoličkom krvnom tlaku prije početka liječenja ni u aktivnoj bolesti.

Tablica 6. Metabolički parametri u ukupnoj populaciji prije početka liječenja te nakon liječenja u bolesnika koji nisu postigli remisiju bolesti

	prije liječenja	ne-remisija	p
GUP (mmol/l) *	6,2 (4,2-11,3)	6,0 (3,5-9,8)	0,404
HbA1c (%) *	7,0 (5,6-9,0)	7,5 (5,5-8,8)	1,0
Kolesterol (mmol/l) *	6,3 (3,0-7,5)	6,2 (2,6-7,8)	0,750
HDL (mmol/l) *	1,1 (0,6-2,0)	1,3 (0,7-1,6)	0,666
LDL (mmol/l) *	3,7 (1,1-4,8)	3,8 (1,3-5,2)	0,833

Trigliceridi (mmol/l) *	2,7 (1,2-5,2)	1,9 (0,8-5,2)	0,233
ITM (kg/m ²) *	26,5 (22-38)	29 (20-40)	0,952
Opseg struka (cm) *	105 (93-119)	102 (77-126)	0,713
Sistolički krvni tlak (mmHg) *	145 (130-180)	130 (110-160)	0,073
Dijastolički krvni tlak (mmHg) *	93 (70-105)	80 (70-105)	0,139

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

GUP= glukoza u plazmi; HbA1c=glikirani hemoglobin; ITM=indeks tjelesne mase;

5.7. Metabolički i hormonski parametri nakon postizanja remisije bolesti prema etiologiji uspoređujući ACTH-ovisan i ACTH-neovisan CS

Tablica 7. prikazuje metaboličke i hormonske parametre nakon postizanja remisije bolesti prema etiologiji uspoređujući ACTH-ovisan u odnosu na ACTH-neovisan CS. Kada se uspoređivala etiologija CS u bolesnika koji su postigli remisiju bolesti nije postignuta statistička značajnost u pojedinim elementima metaboličkih parametara kao što su glukoza u plazmi, glikirani hemoglobin, lipidogram te postoperativna vrijednost kortizola. Između pojedinih skupina bolesnika nije bila statistički značajna razlika u vrijednosti krvnog tlaka, opsegu struka te indeksu tjelesne mase.

Tablica 7. Metabolički i hormonski parametri nakon postizanja remisije bolesti prema etiologiji: ACTH-ovisan u odnosu na ACTH-neovisan CS

	ACTH-ovisan CS	ACTH-neovisan CS	P
GUP (mmol/l) *	4,6 (3,5-6,8)	4,8 (3,6-6,6)	0,828
HbA1c (%) *	5,5 (4,8-6,6)	5,8 (4,8-6,5)	0,287
Kolesterol (mmol/l) *	4,4 (2,8-7,5)	4,6 (2,8-6,6)	0,785
HDL (mmol/l) *	1,2 (0,7-2,3)	1,3 (0,8-1,9)	0,404
LDL (mmol/l) *	2,6 (1,1-5,1)	2,3 (1,5-3,9)	0,377
Trigliceridi (mmol/l) *	1,3 (0,6-4,0)	1,9 (0,7-4,8)	0,062
Kortizol postoperativno (nmol/l) *	81 (5-2326)	33 (10-268)	0,297
Sistolički krvni tlak (mmHg) *	125 (105-160)	125 (100-160)	0,73

Dijastolički krvni tlak (mmHg) *	80 (70-100)	80 (60-100)	0,59
Opseg struka (cm) *	98 (70-110)	94 (72-119)	0,684
ITM (kg/m ²) *	27 (18-41)	25 (19-35)	0,474

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

GUP=glukoza u plazmi; HbA1c=glikirani hemoglobin; ITM=indeks tjelesne mase;

5.8. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti u ukupnoj populaciji

Tablica 8. prikazuje komorbiditete te pojedine odrednice metaboličkog sindroma prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ukupnoj populaciji ispitanika.

Najviše bolesnika je imalo arterijsku hipertenziju 76,9% odnosno 60/78 bolesnika, potom hiperlipidemiju 46,2% odnosno 36/78 bolesnika, pretilost 42% odnosno 33/75 bolesnika te šećernu bolest 32% odnosno 25/78 bolesnika.

Nakon liječenja u skupini bolesnika koji su postigli remisiju bolesti je pojavnost šećerne bolesti bila značajno niža i iznosila je 5% ($p=0,041$). Ostale odrednice metaboličkog sindroma su imale manju pojavnost u remisiji, ali nisu postigle statistički značajnu razliku. Arterijska hipertenzija je bila prisutna u 30% ispitanika ($p=0,086$), pretilost u 27,7% ($p=0,154$), te hiperlipidemija u 17,6% bolesnika u remisiji ($p=0,201$).

Tablica 8. Komorbiditeti te pojedine odrednice metaboličkog sindroma nakon liječenja kod bolesnika u remisiji i bolesnika koji nisu postigli remisiju u cijeloj ispitivanoj populaciji

	Remisija	Ne-remisija	p
Debljina (N)	18/65	5/10	0,154
Hiperlipidemija (N)	12/68	4/10	0,201
Arterijska hipertenzija (N)	21/68	6/10	0,086
Šećerna bolest (N)	4/68	3/10	0,041

5.9. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema etiologiji

Tablica 9. prikazuje komorbiditete prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema etiologiji.

U skupini ACTH-ovisnog CS bolesnici koji su ušli u remisiju su postigli statistički značajnu manju pojavnost šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i hiperlipidemije. Pojavnost pretilosti je bila manja u remisiji (u 11 bolesnika), ali bez statističke značajnosti.

Prije operacije je 29,6% ili 16 bolesnika s ACTH-ovisnim CS imalo šećernu bolest, a nakon postignute remisije ih je imalo 5% ili 2 uz vrijednost $p=0,04$ što predstavlja statističku značajnost. Arterijsku hipertenziju je imalo 70,4% ili 38 bolesnika s ACTH-ovisnim CS prije liječenja te 31,8% ili 14 nakon postignute remisije ($p=0,001$). Prije liječenja je hiperlipidemiju imalo 38,9% ili 21, u remisiji 15,9% ili 7 ($p=0,004$), a pretilost je imalo 39% ili 21 bolesnik prije liječenje te u remisiji 26,8% ili 11 bolesnika ($p=0,07$).

U skupini ACTH-neovisnog CS bolesnici, koji su bili u remisiji, postigli su statistički značajnu manju pojavnost šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i hiperlipidemije. Pojavnost pretilosti je bila manja u remisiji (u 7 bolesnika), ali bez statističke značajnosti.

Prije operacije je 37,5% ili 9 bolesnika s ACTH-neovisnim CS imalo šećernu bolest, a nakon postignute remisije imalo ih je 8% ili 2 šećernu bolest uz vrijednost $p=0,016$ što predstavlja statističku značajnost. Arterijsku hipertenziju je imalo 92% ili 22 bolesnika s ACTH-neovisnim CS prije liječenja te 29,2% ili 7 bolesnika nakon postignute remisije ($p=0,001$). Prije liječenja je hiperlipidemiju imalo 62,5% ili 15 bolesnika a u remisiji 20,8% ili 5 bolesnika ($p=0,002$), a pretilost je imalo 50% ili 12 bolesnika prije liječenja te u remisiji 29,2% ili 7 bolesnika ($p=0,063$).

Tablica 9. Komorbiditeti prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema etiologiji

	ACTH- ovisni CS prije liječenja	ACTH- ovisni CS nakon postignute remisije	p	ACTH- neovisni CS prije liječenja	ACTH- neovisni CS nakon postignute remisije	p
Šećerna bolest (N)	16/54	2/44	0,04	9/24	2/24	0,016
Arterijska hipertenzija (N)	38/54	14/44	0,001	22/24	7/24	0,001
Hiperlipidemija (N)	21/54	7/44	0,004	15/24	5/24	0,002
Pretilost (N)	21/54	11/41	0,07	12/24	7/24	0,063

5.10. Komorbiditeti prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema spolu

Tablica 10. prikazuje komorbiditete prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema spolu.

Prije početka liječenja je više muškaraca imalo šećernu bolest odnosno 53,8% muškaraca (7 od ukupno 13 muškaraca) u odnosu na 27,7% žena (18 od ukupno 65 žena). Arterijsku hipertenziju je imalo 76,9% (10/13) muškaraca te 76,9% žena (50/65) prije liječenja. Hiperlipidemiju je imalo 46,2% muškaraca (6/13) te 46,2% žena (30/65) prije liječenja, a pretilost je imalo 23,1% muškarca (3/13) te 46,2% žena (30/65) prije liječenja. Statistički nema značajne razlike u pojavnosti komorbiditeta između oba spola.

U remisiji je bila manja pojavnost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije i pretilosti. Međutim, između spolova nije bila značajna razlika u pojavnosti tih komorbiditeta.

Tablica 10. Komorbiditeti prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema spolu

	Prije liječenja			Remisija		
	M	Ž	p	M	Ž	p
Šećerna bolest	7/13	18/65	0,065	1/11	3/57	0,515
Arterijska hipertenzija	10/13	50/65	1,0	1/11	20/57	0,152
Hiperlipidemija	6/13	30/65	1,0	1/11	11/57	0,674
Pretilost	3/13	30/65	0,124	1/10	17/55	0,261

M=muškarci, Ž=žene

5.11. Metabolički parametri prije početka liječenja te u remisiji bolesti prema spolu

Tablica 11. prikazuje metaboličke parametre prije početka liječenja te nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema spolu. Među muškarcima u ispitivanoj populaciji postoji značajna razlika u vrijednosti glukoze u plazmi prije liječenja i u remisiji ($p=0.046$), kao i u vrijednosti HDL kolesterola ($p=0,027$), sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ($p=0,003$ odnosno $0,005$), te indeksu tjelesne mase ($p=0,007$).

Među ženama u ispitivanoj populaciji postoji značajna razlika u vrijednosti glukoze u plazmi prije liječenja i u remisiji ($p=0,001$), kao i u vrijednosti glikiranog hemoglobina ($p=0,03$), ukupnog kolesterola ($p=0,035$), HDL kolesterola ($p=0,002$), sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ($p=0,001$), opsega struka ($p=0,001$) te indeksa tjelesne mase ($p=0,001$).

Tablica 11. Metabolički parametri prije početka liječenja i nakon postizanja remisije bolesti u ispitivanoj populaciji prema spolu

	M prije liječenja	M remisija	P	Ž prije liječenja	Ž remisija	P
GUP (mmol/l)*	6,1 (4,3-12)	4,5 (4,2-5,7)	0,046	5,1 (3,9-13,6)	4,8 (3,5-6,8)	0,001
HbA1c (%)*	6,7 (5,5-11,6)	5,5 (5,1-5,9)	0,109	5,7 (4,9-9,1)	5,7 (4,8-6,6)	0,03
Kolesterol (mmol/l)*	4,9 (3,9-6,6)	4,4 (3,8-6,0)	0,574	5,2 (3,3-9,4)	4,5 (2,8-7,5)	0,035
HDL (mmol/l)*	1,6 (0,9-1,9)	1,1 (0,7-1,3)	0,027	1,4 (1,0-2,8)	1,3 (0,8-2,3)	0,002
LDL (mmol/l)*	2,7 (1,9-4,1)	2,6 (1,7-3,9)	0,672	3,0 (1,2-5,9)	2,5 (1,1-5,1)	0,114

Trigliceridi (mmol/l)*	1,6 (0,4-3,0)	2,1 (0,8-3,1)	0,205	1,4 (0,6-4,1)	1,5 (0,6-4,8)	0,97
Sistolički tlak (mmHg)*	150 (120-175)	120 (105-130)	0,003	145 (120-185)	130 (100-160)	0,001
Dijastolički tlak (mmHg)*	95 (80-130)	80 (70-90)	0,005	90 (75-115)	80 (60-100)	0,001
Opseg struka (cm)*	108 (94-126)	98 (88-110)	0,068	102 (71-122)	93 (70-119)	0,001
ITM (kg/m ²)*	27 (22-39)	26 (24-33)	0,007	29 (20-44)	27 (18-41)	0,001

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon; min-max)

M=muškarci; Ž=žene; GUP=glukoza u plazmi; HbA1c=glikirani hemoglobin;

ITM=indeks tjelesne mase;

5.12. Oporavak osovine

Medijan oporavka osovine u ukupnoj populaciji bio je 13 (1-115) mjeseci. Medijan oporavka osovine kod ACTH-ovisnog CS je iznosio 13 (1-48) mjeseci te kod ACTH-neovisnog CS 14 (1-115) mjeseci.

Gledajući oporavak osovine prema spolu kod muške populacija je medijan iznosio 17 (8-115) mjeseci, a kod žena 12 (1-54) mjeseci.

Ukupno je oporavilo osovinu 57 od 62 bolesnika koji su bili u remisiji i imali adrenalnu insuficijenciju. Pet bolesnika nije razvilo adrenalnu insuficijenciju nakon operacije, ali su bili u remisiji. Od dodatnih 6 bolesnika, koji su bili nakon operacije u remisiji, jedna bolesnica je isključena iz praćenja zbog bilateralne adrenalektomije, a pet bolesnika je izgubljeno iz praćenja.

Medijan vremena oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kod ukupno ispitivane populacije iznosio je 14 mjeseci koristeći se krivuljom preživljenja prema Kaplan Meier analizi (slika 2).

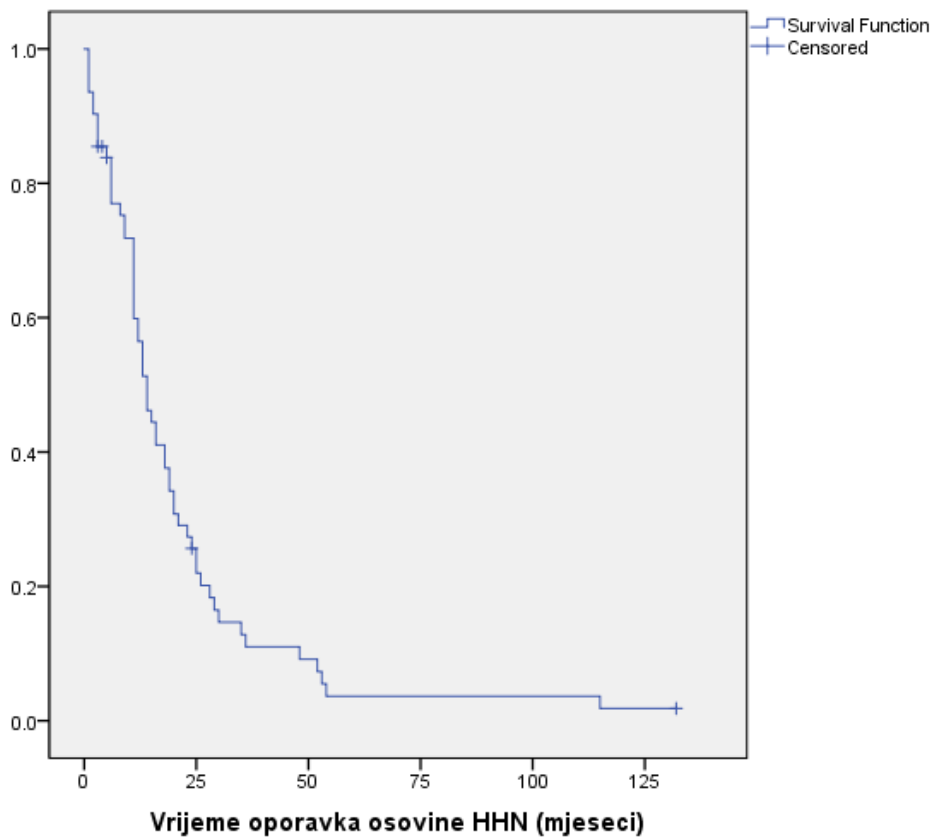
Analizirajući prediktorne varijable koristeći se Coxovom regresijskom analizom nije nađena statistička povezanost između dobi ($p=0,917$), ITM ($p=0,467$), dužine trajanja simptoma prije liječenja ($p=0,667$) te biokemijskih parametara (koncentracija kortizola nakon supresije s 1 mg deksametazona $p=0,303$, koncentracija kortizola u urinu $p=0,462$ te koncentracija kortizola u ponoć $p=0,917$) s vremenom oporavka osovine.

Bolesnici s ACTH-neovisnim CS su duže oporavljali osovinu uz medijan od 14 mjeseci, a bolesnici u skupini ACTH-ovisnog CS su imali kraći medijan vremena oporavka osovine koji je iznosio 13 mjeseci, ali bez statističke značajnosti ($p=0,172$), iako je maksimalna duljina oporavka osovine bila dulja u bolesnika s ACTH neovisnim CS (maksimalno 115 mjeseci).

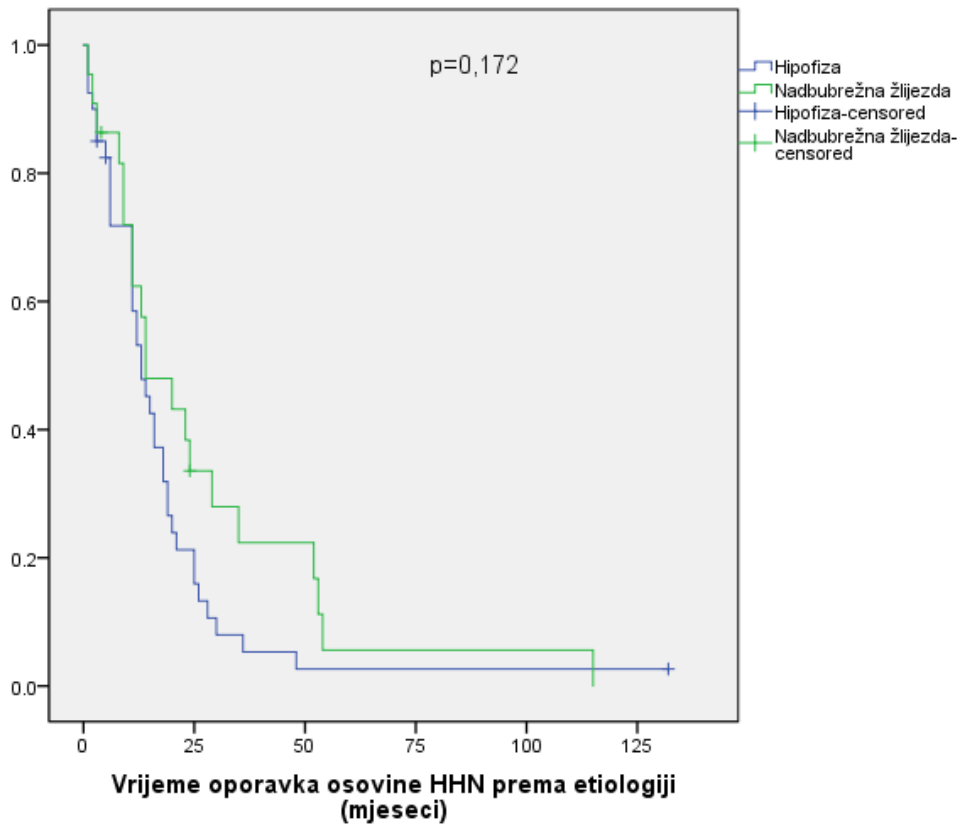
U ACTH-ovisnoj skupini je oporavilo osovinu 37/40 bolesnika, a u ACTH-neovisnoj skupini 20/22 bolesnika (slika 3).

Prema Kaplan Meier analizi preživljenja kod spola nije bila statistički značajna razlika u medijanu vremena oporavka osovine, ona je iznosila kod muškaraca 16 mjeseci, a kod žena 13 mjeseci ($p=0,611$).

Svi muškarci su oporavili osovinu (10/10) te 47 od 52 žene (slika 4).



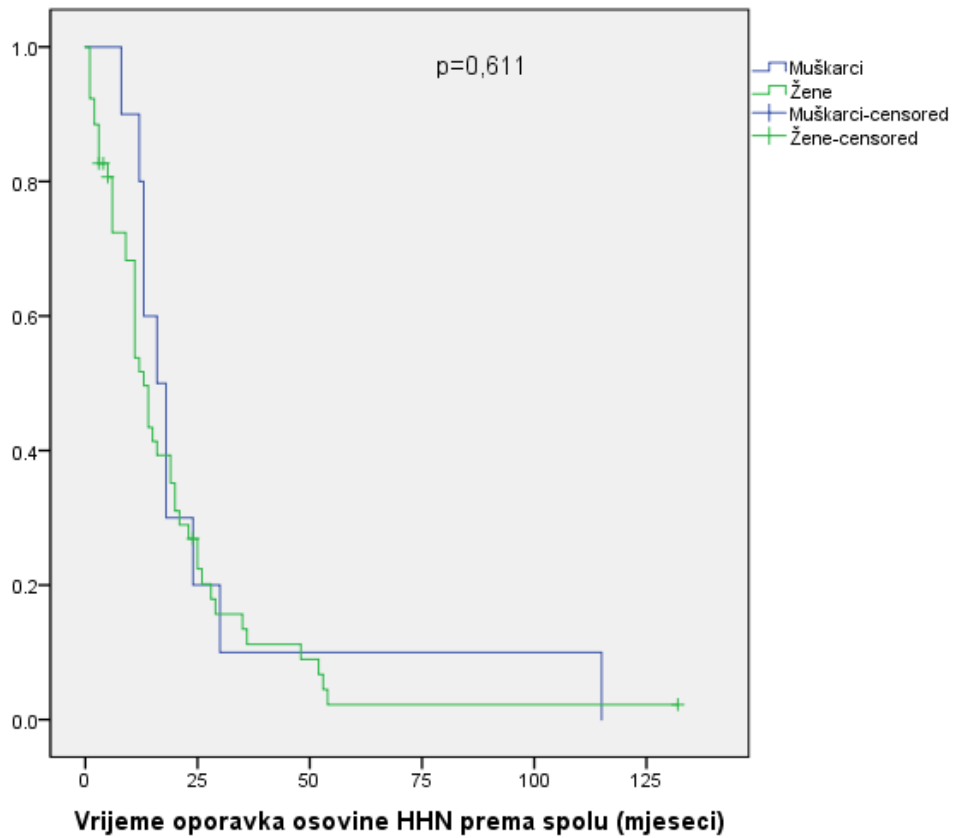
Slika 2. Vrijeme oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) za ukupnu populaciju



Slika 3. Vrijeme oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) prema etiologiji.

Hipofiza=oporavak osovine u skupini ACTH-ovisnog CS

Nadbubrežna žlijezda=oporavak osovine u skupini ACTH-neovisnog CS



Slika 4. Vrijeme oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) prema spolu.

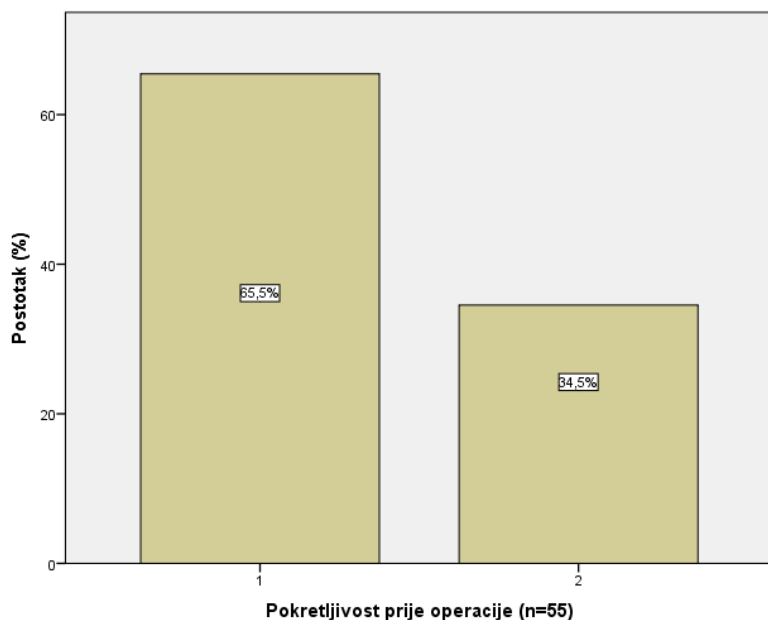
5.13. Kvaliteta života u ukupnoj populaciji

Parametri kvalitete života ispitivane populacije prije i nakon postignute remisije (prema EuroQoL-EQ5D)

Za procjenu kvalitete života korišten je EuroQoL-EQ5D upitnik koji je sastavljen od 5 dijelova koji definiraju zdravlje unutar pet dimenzija: pokretljivost, skrb o sebi, uobičajene aktivnosti, bol ili neugodnost, tjeskoba ili potištenost. Svaka od tih dimenzija se dijeli u tri stupnja: nema problema, problem je umjeren, te problem je jak. Što je veći zbroj bodova to je lošija kvaliteta života. Uz to se procjenjuje opće zdravstveno stanje krivuljom od 0- što simbolizira najgoru ocjenu zdravstvenog stanja do 100- što simbolizira najbolju ocjenu zdravstvenog stanja.

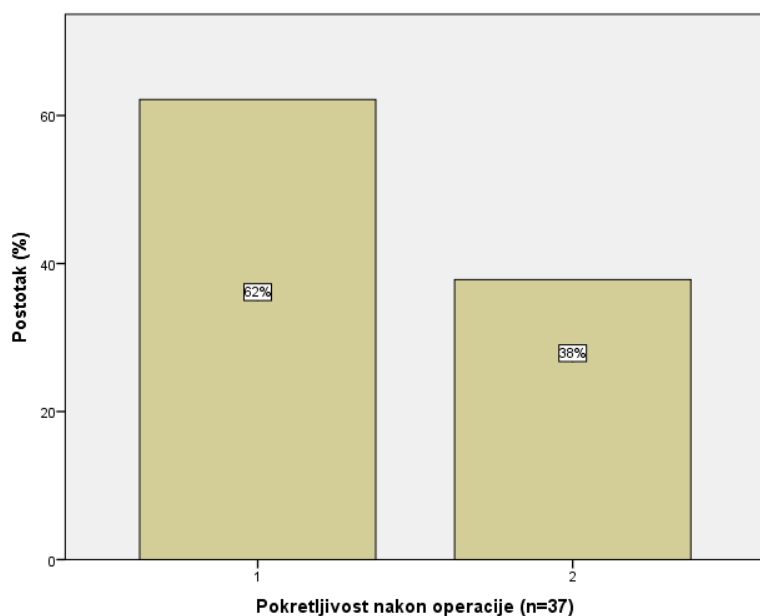
5.13.1. Pokretljivost

Na slici 5a i 5b prikazana je skala pokretljivost svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike u pokretljivosti prije liječenja u odnosu na remisiju kod ukupne populacije ($p=0,508$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 5a. Pokretljivost prije operacije za ukupnu populaciju (n=55)

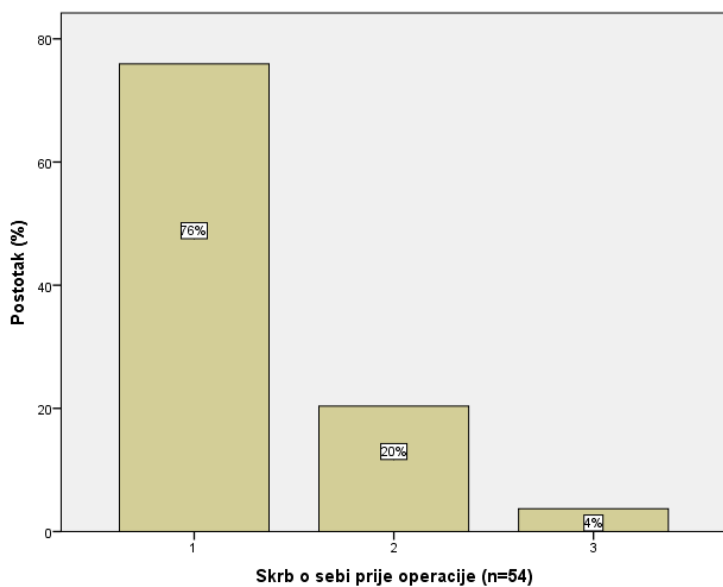


1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 5b. Pokretljivost nakon operacije za ukupnu populaciju u remisiji u postocima (n=37).

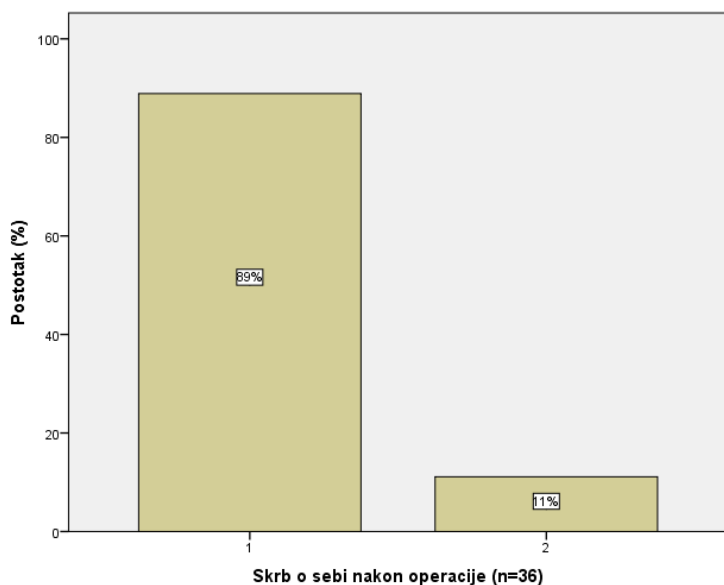
5.13.2. Skrb o sebi

Na slici 6a i 6b prikazana je skala skrbi o sebi kod svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike u skrbi o sebi prije liječenja u odnosu na remisiju ($p=0,508$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 6a. Skrb o sebi prije operacije za ukupnu populaciju (n=54)

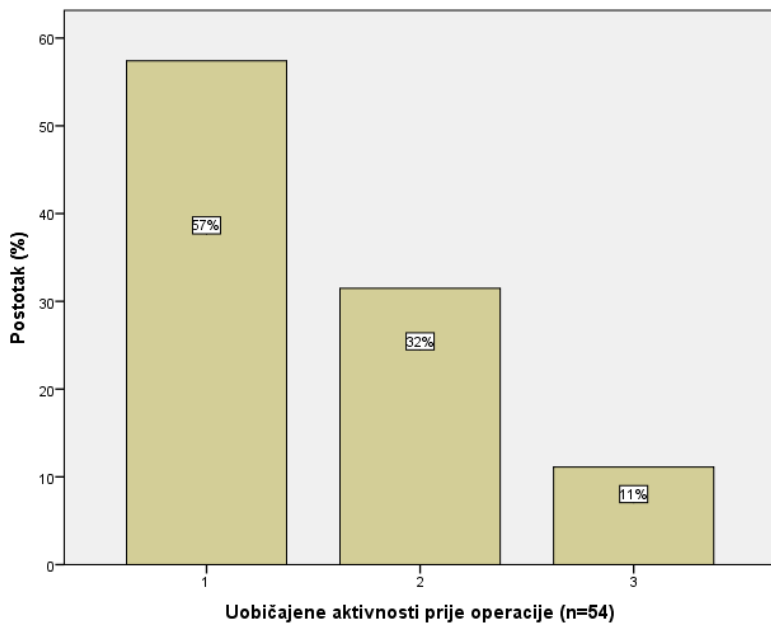


1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 6b. Skrb o sebi nakon operacije u remisiji (n=36)

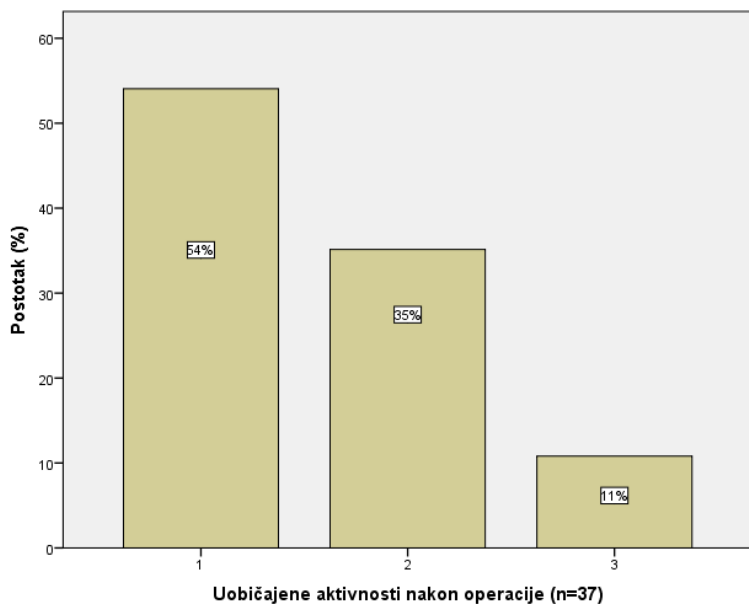
5.13.3. Uobičajene aktivnosti

Na slici 7a i 7b prikazana je skala uobičajene aktivnosti svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike prije liječenja u odnosu na remisiju ($p=0,334$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 7a. Uobičajene aktivnosti prije operacije za ukupnu populaciju (n=54)

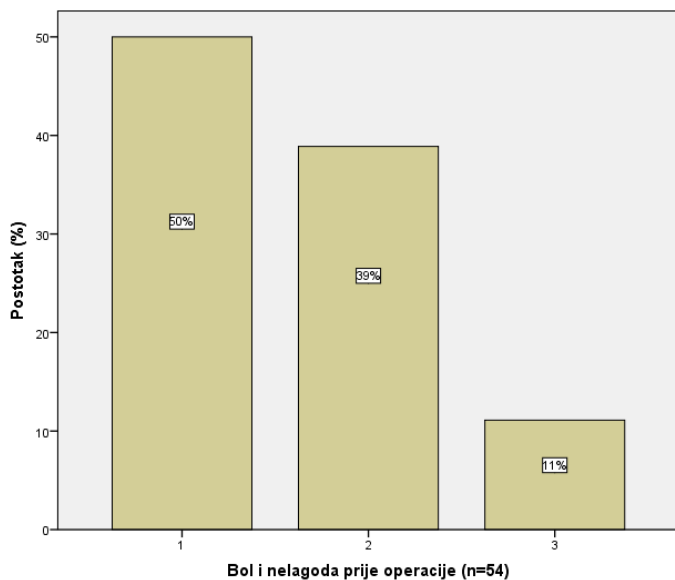


1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

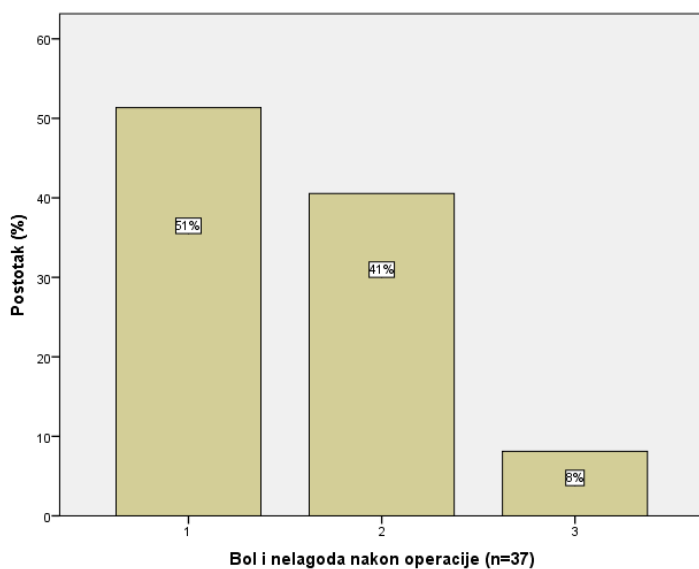
Slika 7b. Uobičajene aktivnosti nakon operacije u remisiji (n=37)

5.13.4. Bol i nelagoda

Na slici 8a i 8b prikazana je skala boli i nelagode svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike ($p=0,655$).



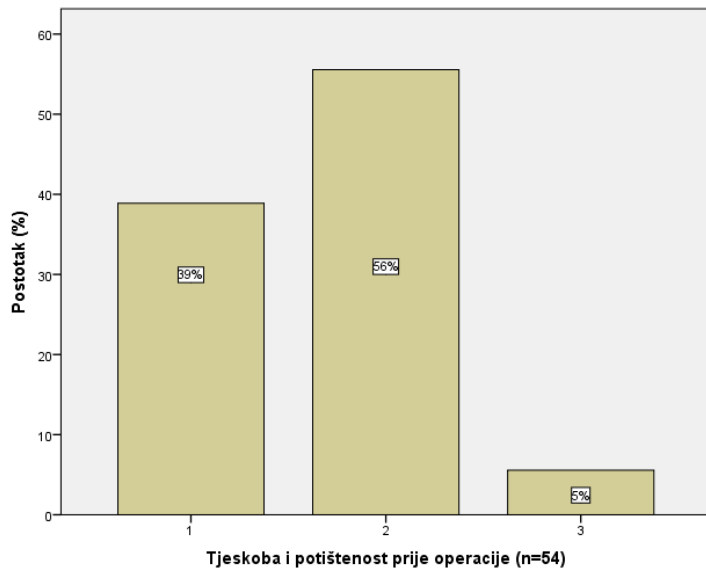
1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe
Slika 8a. Bol i nelagoda prije operacije za ukupnu populaciju (n=54)



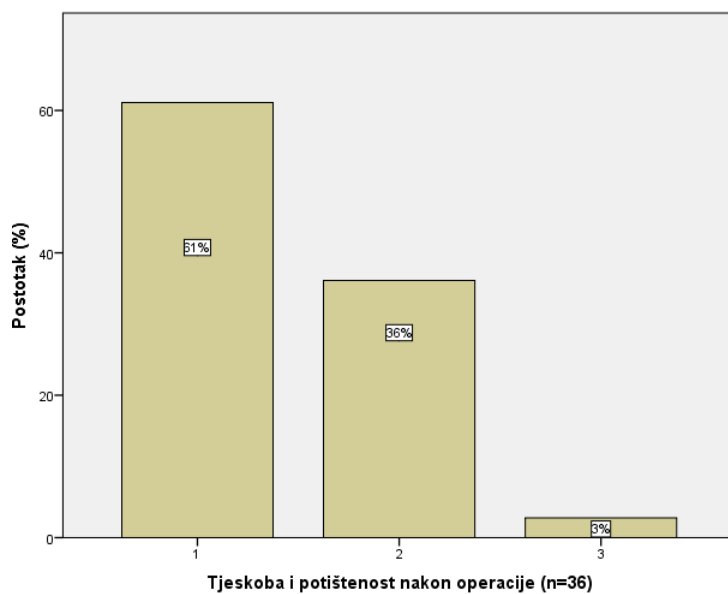
1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe
Slika 8b. Bol i nelagoda nakon operacije u remisiji (n=37)

5.13.5. Tjeskoba i potištenost

Na slici 9a i 9b prikazana je skala tjeskobe i potištenost svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike ($p=0,206$).



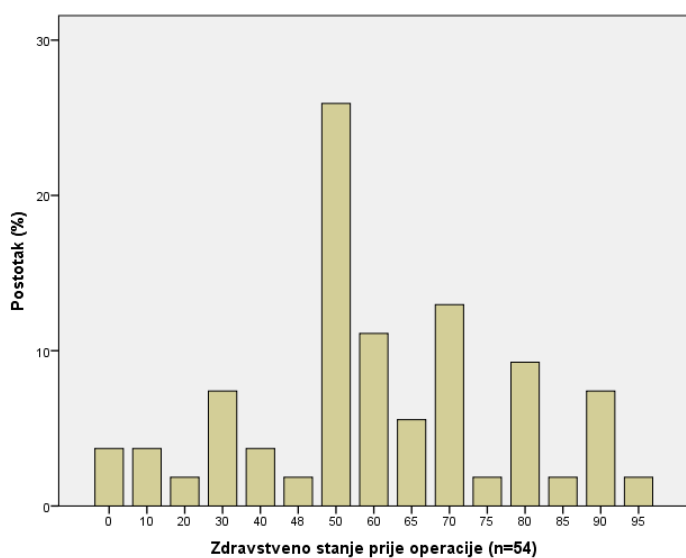
1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe
Slika 9a. Tjeskoba i potištenost prije operacije za ukupnu populaciju (n=54)



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe
Slika 9b. Tjeskoba i potištenost nakon operacije u remisiji (n=36)

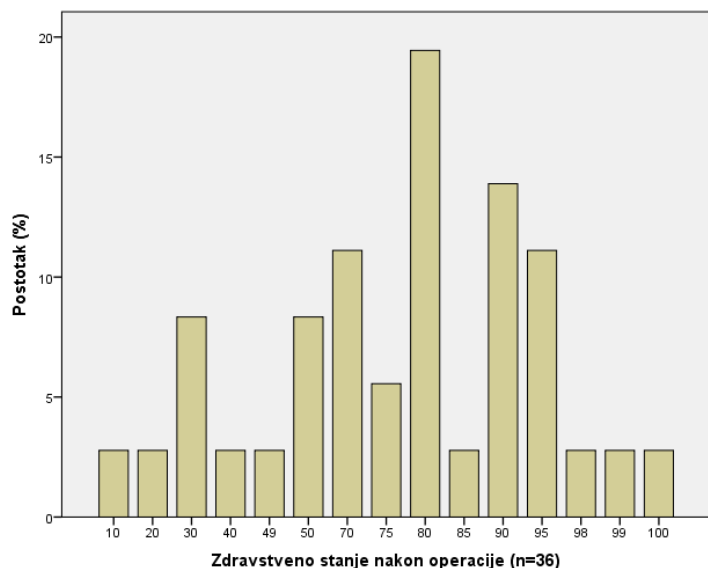
5.13.6. Procjena općeg zdravstvenog stanja

Na slici 10a i 10b prikazana je procjena općeg zdravstvenog stanja svih bolesnika prije liječenja te nakon postignute remisije prema EuroQoL-EQ5D pri čemu nema statističke značajne razlike ($p=0,204$).



Zdravstveno stanje 0%-najlošije 100% - najbolje

Slika 10a. Zdravstveno stanje prije operacije za ukupnu populaciju (n=54)



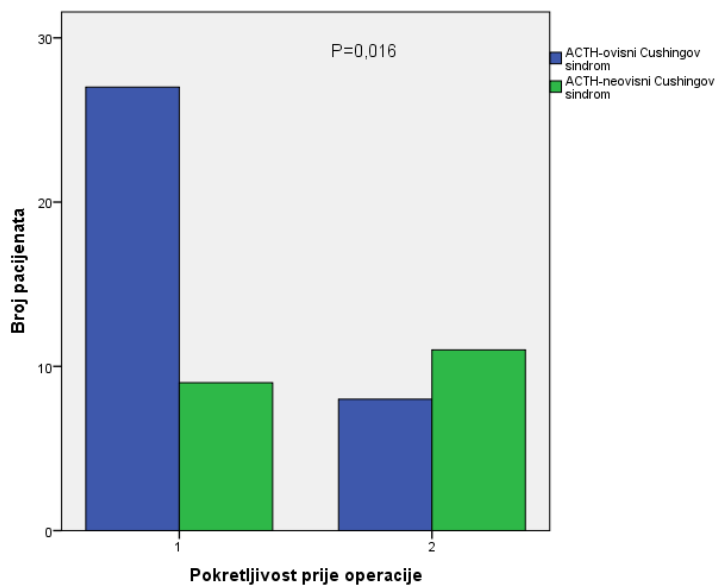
Zdravstveno stanje 0%-najlošije 100% - najbolje

Slika 10b. Zdravstveno stanje nakon operacije u remisiji (n=36)

5.14. Kvaliteta života prema etiologiji bolesti (ACTH-ovisan vs. ACTH neovisan CS)

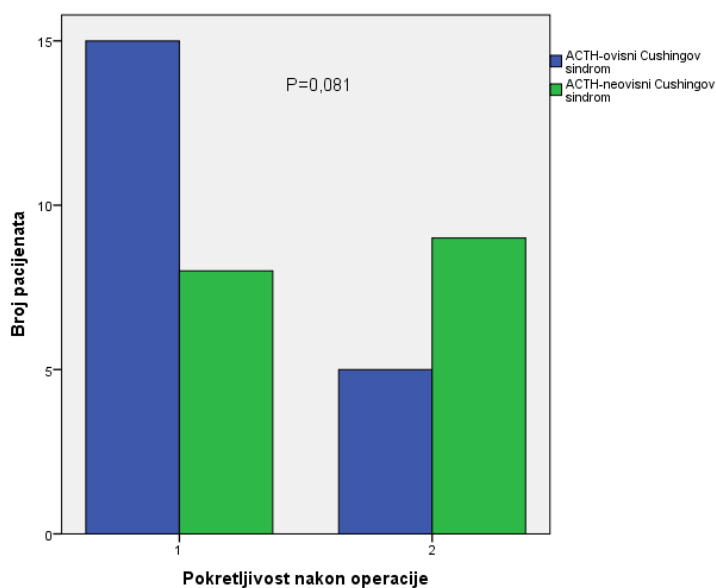
5.14.1. Pokretljivost

Na slici 11a i 11b prikazana je skala pokretljivost prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom. Prije operacije je skupina ACTH-ovisnog CS imala bolju pokretljivost u odnosu na ACTH-neovisan CS ($p=0,016$) dok kod bolesnika u remisiji nije bila statistički značajna razlika između te 2 skupine bolesnika ($p=0,081$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 11a. Pokretljivost prije operacije prema etiologiji

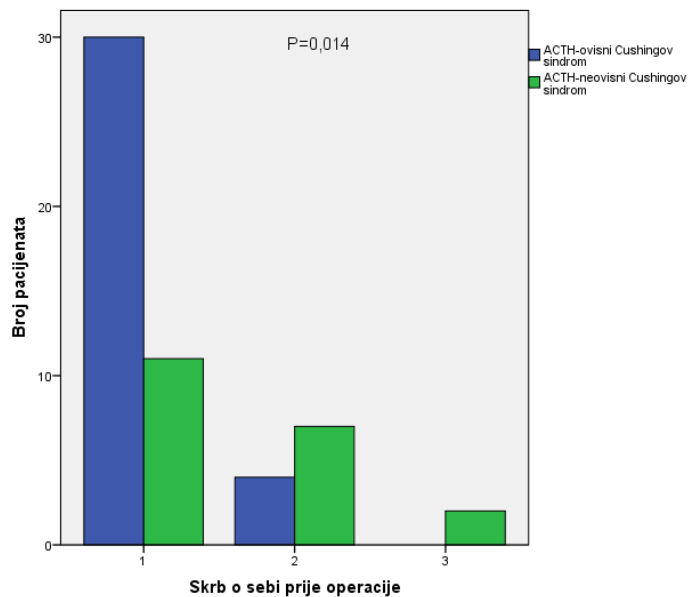


1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 11b. Pokretljivost nakon operacije ovisno o etiologiji

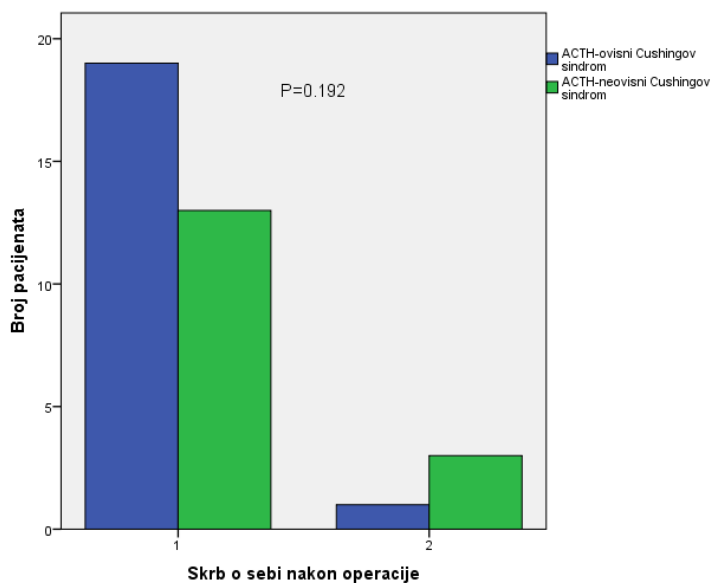
5.14.2. Skrb o sebi

Na slici 12a i 12b prikazana je skala skrbi o sebi prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom. Prije operacije je skupina ACTH-ovisnog CS bolje skrbila o sebi u odnosu na ACTH-neovisan CS ($p=0,014$) dok u remisiji nije bila statistički značajna razlika između skupina bolesnika ($p=0,192$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 12a. Skrb o sebi prije operacije ovisno o etiologiji

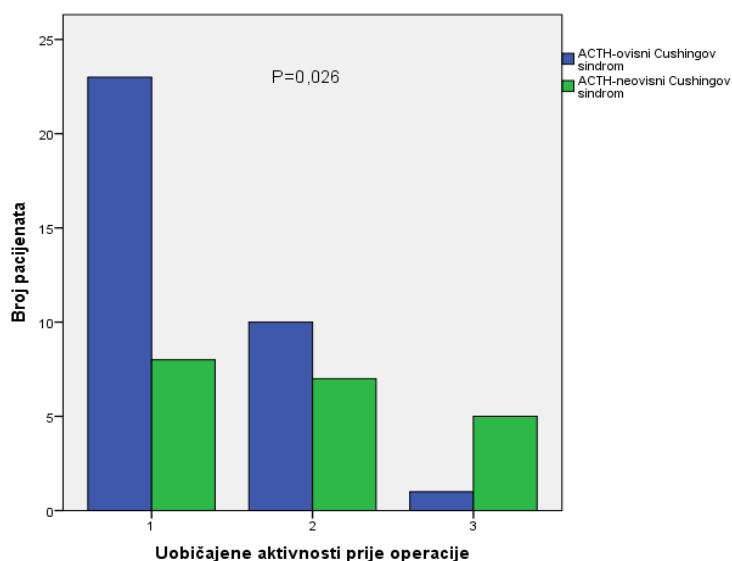


1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 12b. Skrb o sebi nakon operacije ovisno o etiologiji

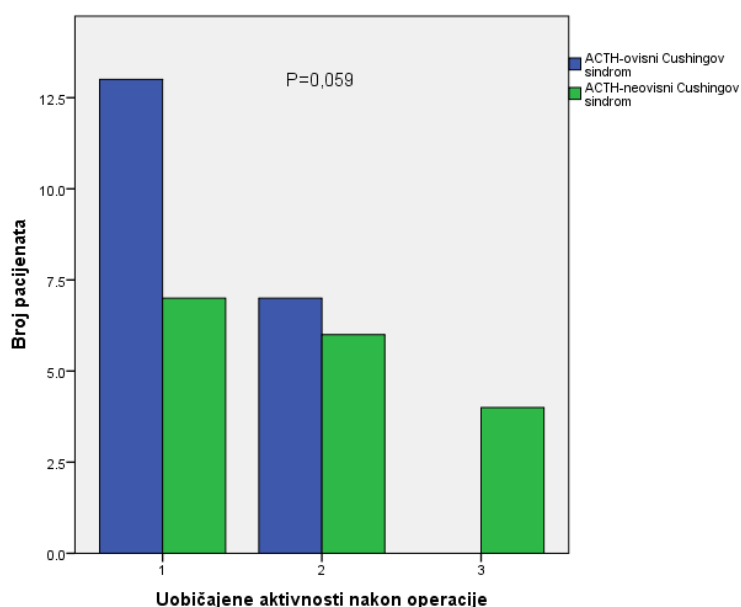
5.14.3. Uobičajena aktivnost

Na slici 13a i 13b prikazana je skala uobičajene aktivnosti prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom. Prije operacije je skupina ACTH-ovisnog CS bolje izvršavala uobičajene aktivnosti u odnosu na ACTH-neovisan CS ($p=0,026$) dok je u remisiji postignuta statistički granična značajnost u korist ACTH-ovisnog CS ($p=0,059$).



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 13a. Uobičajena aktivnost prije operacije ovisno o etiologiji



1-bez problema/tegoba; 2-umjereni problemi/tegobe; 3-teški problemi/tegobe

Slika 13b. Uobičajene aktivnost nakon operacije ovisno o etiologiji

5.14.4. Bol i nelagoda

Koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom analizirana je skala boli i nelagode prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS. Prije operacije kao i u bolesnika u remisiji nije postignuta statistički značajna razlika između te 2 skupine bolesnika ($p=0,136$; $p=0,145$).

5.14.5. Tjeskoba i potištenost

Koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom analizirana je skala tjeskobe i potištenosti prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS. Prije operacije kao i u bolesnika u remisiji nije postignuta statistički značajna razlika između te 2 skupine bolesnika ($p=0,2$; $p=0,199$).

5.14.6. Procjena općeg zdravstvenog stanja

Koristeći se EuroQoL-EQ5D upitnikom analizirana je skala općeg zdravstvenog stanja prije liječenja te nakon postignute remisije prema etiologiji CS. Prije operacije kao i u bolesnika u remisiji nije postignuta statistički značajna razlika između te 2 skupine bolesnika ($p=0,471$; $p=0,52$).

5.15. Kardiovaskularni rizik (Heart risk score-HRS)

Radi procjene kardiovaskularnog rizika izračunat je postotak rizika prema HRS kalkulatoru u populaciji između 40-79 godina i prema rezultatima istraživanja postoji statistički granična značajnost između bolesnika prije liječenja te u remisiji ($p=0,052$) što je prikazano u tablici 13.

Kada se uspoređivala skupina bolesnika nakon liječenja koja je postignula remisiju bolesti u odnosu na bolesnike koji su i dalje imali aktivnu bolest našla se statistički značajna razlika u kardiovaskularnom riziku ($p=0,009$). Bolesnici u remisiji su imali graničan kardiovaskularni rizik za razliku od bolesnika s aktivnom bolesti koji su imali umjereni kardiovaskularni rizik.

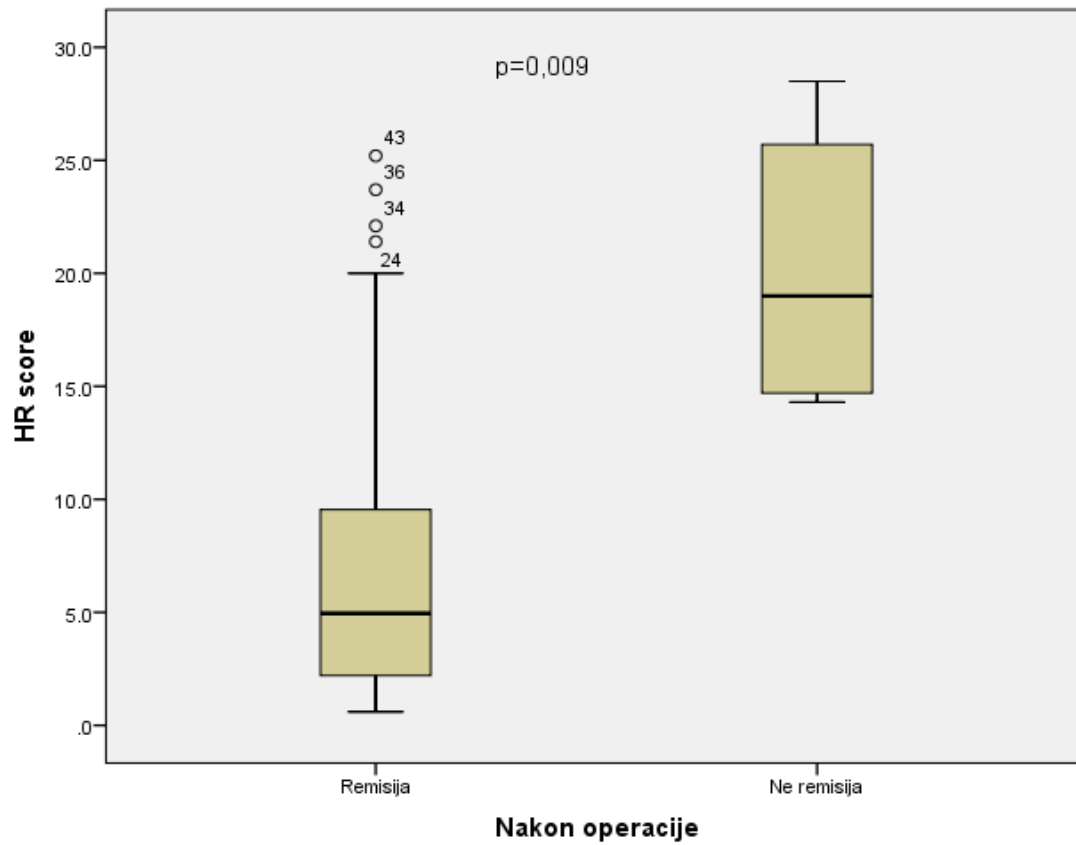
Na slici 14. grafički je prikazana razlika između kardiovaskularnog rizika u bolesnika koji su bili u remisiji bolesti u odnosu na skupinu bolesnika s aktivnom bolesti.

Tablica 13. Heart risk score (HRS) prije i nakon postizanja remisije bolesti u specifičnoj skupini bolesnika (40-79 god)

	Prije liječenja (n=33)	U remisiji (n=28)	P
Heart risk score (%) prije liječenja*	9,0 (1,0-37)	5,0 (0,6-25,2)	0,052

	Remisija	Ne-remisija	P
Heart risk score (%) nakon liječenja*	5,0 (0,6-25,2)	19 (14-29)	0,009

*Podaci su prikazani kao medijan (raspon)



Slika 14. Heart risk score (%) u remisiji i ne-remisiji (aktivna bolest) (Mann-Whitneyev test).

6.0. RASPRAVA

6.1. Osvrt na rezultate liječenja i komorbiditete u ispitivanoj skupini

Ovim retrospektivnim istraživanjem obuhvaćeni su bolesnici liječeni zbog Cushingovog sindroma uzrokovanog pituitarnim ili adrenalnim tumorima u tercijarnom centru u razdoblju od šest godina. U ispitivanoj skupini je bilo više žena (83,3%) što je podudarno istraživanjima drugih autora u kojima je također nađena veća prevalencija CS kod žena (4,68,90). 69,2% ispitanika imalo je ACTH-ovisni CS ili Cushingovu bolest, a 30,8% ispitanika je imalo ACTH-neovisni CS što je također u skladu s poznatim epidemiološkim podacima (4). Pojavnost ACTH-ovisnog CS bila češća u mladoj dobi u usporedbi s ACTH-neovisnim CS uz graničnu statističku značajnost ($p=0,054$). Liječenje je kod svih bolesnika bilo kirurško te je rezultiralo remisijom kod svih bolesnika s ACTH-neovisnim CS i kod 81,5% bolesnika s ACTH-ovisnim CS. Postotak recidiva nakon remisije bolesti iznosio je 3,8% i svi bolesnici koji su razvili recidiv imali su ACTH-ovisan CS. Slične rezultate koji se odnose na uspjeh kirurškoga liječenja su objavili i drugi autori (54-56).

Od pridruženih bolesti najviše je ispitanika imalo arterijsku hipertenziju (76,9%), potom dislipidemiju (46,2%), pretilost (42%), šećernu bolest (32%), a tromboembolijske događaje (što uključuje moždani udar, srčani udar, emboliju pluća te duboku vensku trombozu) je imalo 11,5%. Pojavnost komorbiditeta je sukladna izvještajima drugih autora (36,37,72,73). Kada se usporede epidemiološki podaci o pretilosti, hipertenziji i šećernoj bolesti u Hrvatskoj (učestalost 21,5%, 37,5% i 12,3%) vidljivo je da ispitanici imaju veću učestalost navedenih komorbiditeta od opće populacije (49,51,50) što pripisujemo očekivanim učincima dugotrajne hiperkortizolemije na organizam (52,53). Poznato je da glukokortikoidi dovode do hiperglikemije povećavanjem glukoneogeneze, inhibicijom ulaska glukoze u periferna tkiva te smanjenjem sekrecije inzulina (86). Dugotrajna izloženost suprafiziološkim koncentracijama kortizola dovodi do diferencijacije i hipertrofije adipocita što rezultira povećanjem visceralnog masnog tkiva, dok u potkožnom masnom tkivu glukokortikoidi stimuliraju lipolizu i dolazi do otpuštanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju i stvaranja masnih depoa u jetri, skeletnim mišićima i gušterači (86). Što se tiče hipertenzije, glukokortikoidi u suprafiziološkoj koncentraciji postižu mineralokortikoidni učinak, aktiviraju vazoaktivne tvari i suprimiraju vazodilataciju (38). Podjelom ispitanika prema etiologiji CS, u našem je istraživanju

nađeno da je hipertenzija bila značajno češća u skupini bolesnika s ACTH-neovisnim CS, dok se prevalencija šećerne bolesti, pretilosti, dislipidemije i tromboembolije nije značajno razlikovala na temelju etiologije CS. Razina glikemije, ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola te triglicerida se također nije značajno razlikovala na temelju etiologije bolesti. Skupina ispitanika s ACTH-neovisnim CS je bila starije životne dobi uz graničnu značajnost u usporedbi sa skupinom s ACTH-ovisnim CS što bi eventualno moglo pridonijeti većoj prevalenciji hipertenzije u ovoj skupini ispitanika. Dosadašnja istraživanja koja su se bavila razlikama u prevalenciji komorbiditeta između bolesnika s CS različite etiologije je izuzetno malo i uglavnom nisu nađene značajne razlike u prevalenciji komorbiditeta između bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim CS. Međutim, niti jedna od tih studija nije bila specifično dizajnirana da prospektivno istražuje razlike između bolesnika s različitim etiologijom CS (87,88).

Težinu i aktivnost bolesti u ovom smo istraživanju mjerili kroz razinu hiperkortizolizma. Nije nađena značajna razlika u koncentraciji kortizola u deksametazonskom testu kao ni razlika u dnevnoj ekskreciji kortizola u skupini bolesnika s ACTH-ovisnim i ACTH-neovisnim CS čime se dijelom može objasniti podjednaka pojavnost komorbiditeta u obje podskupine ispitanika. Guarnotta i suradnici u svom istraživanju nisu našli korelaciju između težine hiperkortizolemije koja se procjenjivala na temelju slobodne koncentracije kortizola u urinu i metaboličkih i kardiovaskularnim promjenama odnosno težine kliničke slike (92).

6.2. Metabolički parametri prije i nakon postizanja remisije bolesti

Nakon uspješnog liječenja u ispitivanoj skupini je došlo do statistički značajnog smanjenja glikemije natašte, HbA1c, ukupnog kolesterola i HDL kolesterola. Unatoč postizanju remisije bolesti u ispitivanoj skupini nije došlo do značajnog pada koncentracije LDL kolesterola i triglicerida i može ukazivati na perzistenciju kardiovaskularnog rizika i 6 mjeseci nakon postizanja hormonske remisije bolesti te je sukladno dijelu rezultata drugih autora (35).

Nakon uspješnog liječenja došlo je i do značajnog smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod ispitanika, no unatoč tome prevalencija dijagnoze arterijske hipertenzije nije bila značajno manja u remisiji nego se očito radilo samo o boljoj regulaciji

arterijske hipertenzije. Prema istraživanju Jha i suradnika (57) u 80% bolesnika koji su ušli u remisiju došlo je do normalizacije ili poboljšanja krvnog tlaka odmah nakon operacije, međutim polovina ispitanika nije imala normalan krvni tlak nakon jedne godine. Budući da je naš period praćenja bio 6 mjeseci, u dugotrajnijem periodu praćenja bi se moglo očekivati i pogoršanje regulacije hipertenzije u našoj skupini ispitanika.

Bolesnici u remisiji bolesti su u ovom istraživanju imali značajno niži indeks tjelesne mase i opseg struka kao i nižu prevalenciju šećerne bolesti. Iako je postignuta značajna redukcija indeksa tjelesne mase i opsega struka nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti dijagnoze pretilosti koja je i kod ispitanika u remisiji iznosila 27,7%.

Brojni su autori u svojim istraživanjima zaključili da unatoč biokemijskom izliječenju hiperkortizolemije i kliničkom poboljšanju, komplikacije CS samo su dijelom reverzibilne (9,10,58). Pivonelli i suradnici su u svom istraživanju pokazali da remisija dovodi do poboljšanja metaboličkih i vaskularnih poremećaja u neposrednom periodu nakon remisije međutim kada su se bolesnici pratili dugoročno izgubio se taj povoljan učinak. Kao moguće objašnjenje navode perzistiranje abdominalne pretilosti i inzulinske rezistencije koja je bila prisutna godinama nakon postignute remisije (73). Studija Etxabe i suradnika pokazala je da su starija dob, perzistencija hipertenzije uz hiperglikemiju, nakon remisije, bili nezavisni predskazatelji povećanog mortaliteta u ovih bolesnika (61) kao i istraživanje Ntali i suradnika u kojem su bolesnici s CS nakon višegodišnjeg praćenja, unatoč remisiji, imali povećani kardiovaskularni mortalitet (69). Faggano i suradnici su pokazali značajno smanjenje srednje vrijednosti debljine intime medije dok je prevalencija aterosklerotskih plakova bila nepromijenjena godinu dana nakon remisije ACTH-ovisnog CS (52).

S druge strane Clayton i suradnici su pokazali da bolesnici u remisiji nemaju povećani mortalitet iako kardiovaskularni rizični čimbenici mogu perzistirati nakon uspješne biokemijske remisije bolesti (62) kao i Hammer i suradnici koji su pokazali da je uspješno liječenje Cushingove bolesti povezano s normalnim dugoročnim preživljenjem i ne razlikuju se značajno od opće populacije (63) kao i studije drugih autora (66, 67,68).

Slično kao i u drugim istraživanjima, gdje je prosječno vrijeme do postavljanja dijagnoze CS bilo između 2-3 godine (89,91), naši su ispitanici u prosjeku 1,5 godina prije postavljanja dijagnoze Cushingovog sindroma već počeli osjećati simptome bolesti što

implicira dugotrajnu izloženost suprafiziološkom glukokortikoidnom učinku i možemo pretpostavi da je jedinim dijelom odgovorno za perzistiranje negativnih, možda i ireverzibilnih učinaka hiperkortizolizma na ovu populaciju bolesnika.

Uspoređujući metaboličke parametre kod bolesnika u remisiji na temelju etiologije CS nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji glukoze u plazmi, glikiranom hemoglobinu, lipidogramu te u postoperativnoj koncentraciji kortizola u krvi. Između pojedinih skupina bolesnika nije bila statistički značajna razlika u vrijednosti krvnog tlaka, opsegu struka te indeksu tjelesne mase. Dio je dosadašnjih istraživanja našao slične rezultate (60, 72,73), dok s druge strane, prema Giordanu i suradnicima, dolazi do značajno većeg smanjenja prevalencije kardiovaskularnih bolesti u skupini bolesnika s ACTH-neovisnim CS, međutim kardiovaskularni rizik i dalje perzistira unatoč remisiji (60).

Za procjenu kardiovaskularnog rizika u ovom je istraživanju korišten kalkulator procjene rizika gdje je nađeno granično značajno smanjenje rizika u bolesnika koji su postigli remisiju bolesti ($p=0,052$). Kada su uspoređivani bolesnici koji su postigli remisiju s bolesnicima, koji nakon liječenja nisu postigli remisiju, nađeno je značajno smanjenje rizika. Moguće objašnjenje za ovaj rezultat leži u tome da su oni bolesnici, koji su bili refrakterni na kirurško liječenje, imali u startu veći kardiovaskularni rizik zbog jače aktivnosti bolesti.

6.3. Oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde nakon uspješne operacije

U ispitivanoj skupini je medijan oporavka osovine bio nešto duži u skupini ACTH-neovisnog CS u odnosu na ACTH-ovisan CS i medijan je iznosio 14 mjeseci u odnosu na 13 mjeseci, ali bez statističke značajnosti. Rezultati se poklapaju s istraživanjem Doherty i suradnika gdje je medijan oporavka osovine iznosio 15 mjeseci (9-22) (79). U našem istraživanju nije bilo razlike u vremenu oporavka između spolova niti je nađena statistički značajna povezanost dobi, indeksa tjelesne mase te dužine trajanja simptoma prije dijagnoze s vremenom oporavka osovine. Također nije nađena statistički značajna povezanost između koncentracije kortizola nakon supresijskog testa s 1 mg

deksametazona, koncentracije kortizola u ponoć te količine kortizola u urinu s vremenom oporavka osovine. Suprotno našim rezultatima Hurtado i suradnici su našli da su mlađa dob, duže trajanje simptoma bolesti te teža klinička slika bile povezane s dužim oporavkom osovine (74). S druge pak strane Tatsi i suradnici nisu našli korelaciju između vremena oporavka osovine koristeći se multivarijantnom analizom uzevši u obzir dob, spol, dužinu trajanja bolesti, ITM, veličinu tumora kao i biokemijske parametre (koncentracija kortizola u ponoć te koncentracija ACTH) u bolesnika s ACTH-ovisnim CS, a nađena je pozitivna korelacija između koncentracije kortizola u urinu s dužinom oporavka osovine (76).

6.4. Kvaliteta života

Poznato je, da je kod bolesnika s CS narušena kvaliteta života u usporedbi sa zdravom populacijom zbog sistemskih učinaka dugotrajne hiperkortizolemije (81,82). Korištenjem EuroQoL-EQ5D upitnika u ovom je istraživanju procijenjena kvaliteta života te je nađeno da su prije liječenja bolesnici s ACTH-ovisnim CS imali značajno bolju pokretljivost, bolje skrbili o sebi te bolje izvršavali uobičajene aktivnosti u usporedbi s bolesnicima s ACTH-neovisnim CS, ali se ta razlika izgubila u remisiji gdje nije bilo statistički značajne razlike između pojedinih parametara praćenja kvalitete života. Prema parametrima kvalitete života (EQ5D) prije liječenja je skupina sa ACTH-neovisnim CS imala lošiju kvalitetu života, moguće zbog toga jer se radilo o starijim bolesnicima uz značajno češću pojavnost pušenja u toj skupini. Do sličnih je rezultata došla i studija Webba i suradnika u kojoj je starija dob i depresija prilikom postavljanja dijagnoze označavala lošiji dugoročni ishod na kvalitetu života neovisno o etiologiji CS (82). Prema Wagenmakers i suradnicima sama etiologija ne utječe na kvalitetu života (83), dok je prema Webbu i suradnicima percepcija kvalitete života lošija u skupini ACTH-ovisnog CS zbog češćeg neuspješnog liječenja u toj skupini u odnosu na ACTH-neovisni CS (82). Nakon liječenja kod bolesnika u remisiji dolazi do poboljšanja parametara kvalitete života, međutim ipak je ona značajno lošija u usporedbi sa zdravom populacijom (81). Suprotno tim istraživanjima, u našoj kohorti nije došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života u remisiji. Razlog tome najvjerojatnije leži u činjenici da je u našem istraživanju period praćenja bio 6 mjeseci što je još uvijek vrijeme u kojem, kod većine bolesnika, nije došlo do oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde

pa je moguće da tom periodu sama adrenokortikalna insuficijencija pogoršava kvalitetu života.

Ograničenja studije

Retrospektivni karakter studije te relativno mali broj ispitanika kao posljedica vrlo niske prevalencije CS predstavljaju glavna ograničenja ovog istraživanja. Sa sličnim su se ograničenjima suočavale i druge do sada publicirane studije koje su proučavale učinke hiperkortizolemije na metaboličke parametre. Zbog toga bi bilo potrebno pratiti ove bolesnike kroz zajedničke međunarodne baze podataka s ciljem poboljšanja pouzdanosti rezultata istraživanja bolesnika s CS.

7. ZAKLJUČCI

1. Remisija CS dovodi do značajnog smanjenja opsega struka te bolje regulacije krvnog tlaka i glikemije.
2. Remisija CS dovodi do smanjenja koncentracije ukupnog kolesterola i HDL kolesterola, međutim ne dovodi do značajne promjene u koncentraciji LDL kolesterola i triglicerida.
3. Arterijska hipertenzija se značajno češće nalazi u skupini pacijenata s ACTH-neovisnim CS, nego u skupini s ACTH-ovisnim CS, dok se prevalencija šećerne bolesti, pretilosti, dislipidemije i tromboembolije značajno ne razlikuje na temelju etiologije CS.
4. Procjenjujući kardiovaskularni rizik pomoću Heart risk kalkulatora, remisija CS dovodi do značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika u odnosu na rizik za vrijeme trajanja aktivne bolesti.
5. Kvaliteta života ne razlikuje se značajno kod pacijenata s CS prije početka liječenja i 6 mjeseci nakon postizanja remisije bolesti. Pacijenti s ACTH-neovisnim CS imaju lošiju kvalitetu života nego pacijenti s ACTH-ovisnim CS, a nakon postizanja remisije bolesti nema značajne razlike u kvaliteti života s obzirom na etiologiju CS.
6. Nakon uspješnog liječenja CS potrebno je 13 mjeseci da dođe do oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde. Brzina oporavka osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde nakon izlječenja CS se značajno ne razlikuje kod pacijenata s različitom etiologijom CS.

8. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje promjene metaboličkih parametara u bolesnika s Cushingovim sindromom prije i nakon liječenja, odnosno ispitivanje utjecaja remisije bolesti na pojedine komponente metaboličkog sindroma te pridružene bolesti. Dodatni cilj bio je analizirati razlike između ACTH-ovisnog i ACTH-neovisnog CS, pojavnost kardiovaskularnih i tromboembolijskih događaja, učinak remisije na kardiovaskularni rizik, kvalitetu života te oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. U istraživanje je uključeno 78 bolesnika liječenih u Zavodu za endokrinologiju KBC Zagreb zbog prekomjernog lučenja kortizola uzrokovanog ACTH-ovisnim ili ACTH-neovisnim Cushingovim sindromom u periodu od 2011. do 2017. god. Medijan dobi ispitanika bio je 46 godina, a 83,3% ispitanika su bile žene. Najčešće se radilo o ACTH-ovisnom CS ili Cushingovoj bolesti u 69,2% bolesnika.

Najčešće pridružene bolesti u ispitanjnoj skupini su bile: arterijska hipertenzija (76,9%), hiperlipidemija (46,2%), pretilost (42%) te šećerna bolest (32%) i njihova pojavnost bila je značajno veća nego u općoj populaciji. Nakon operativnog liječenja je 87,2% bolesnika postiglo remisiju bolesti. Udio bolesnika u remisiji u ACTH-ovisnoj skupini iznosio je 81,5%, a u ACTH-neovisnoj skupini 100%. Šest mjeseci nakon postizanja remisije bolesti došlo je do značajnog smanjenja odnosno poboljšanja glukoze u plazmi ($p=0,001$), HbA1c ($p=0,007$), ukupnog kolesterola ($p=0,032$), HDL kolesterola ($p=0,001$) dok smanjenje vrijednosti LDL kolesterola i triglicerida nije doseglo razinu statističke značajnosti. Također je došlo do značajnog smanjenja pojavnosti šećerne bolesti uz nesignifikantno smanjenje pojavnosti arterijske hipertenzije, debljine i hiperlipidemije za ukupnu populaciju. Međutim kada se gledala razlika između ACTH-ovisnog i ACTH-neovisnog CS nađena je značajna razlika u svim odrednicama metaboličkog sindroma šest mjeseci nakon remisije. Također su bolesnici u remisiji imali statistički značajno smanjenje kardiovaskularnog rizika iz umjerenog u graničan rizik u usporedbi s bolesnicima s aktivnom bolesti ($p=0,009$).

Što se tiče kvalitete života prije operacije su bolesnici s ACTH-ovisnim CS imali bolju pokretljivost ($p=0,016$), bolje skrbi o sebi ($p=0,014$) te bolje izvršavali uobičajene aktivnosti ($p=0,026$) u odnosu na bolesnike s ACTH-neovisnim CS. U remisiji nije bila značajna razlika u parametrima kvalitete života izuzev granične značajnosti za uobičajenu aktivnost u korist ACTH-ovisnog CS ($p=0,059$). Vrijeme oporavka osovine

hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda bila je duža u bolesnika s ACTH-neovisnom CS međutim bez statističke značajnosti ($p=0,172$).

Na temelju ovog istraživanja možemo zaključiti da remisija CS dovodi do značajnog smanjenja opsega struka te bolje regulacije krvnog tlaka i glikemije kao i do smanjenja koncentracije ukupnog kolesterola i HDL kolesterola, međutim ne dovodi do značajne promjene u koncentraciji LDL kolesterola i triglicerida. Procjenjujući kardiovaskularni rizik pomoću Heart risk kalkulatora, remisija CS dovodi do značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika u odnosu na rizik za vrijeme trajanja aktivne bolesti.

Ključne riječi: Cushingov sindrom, ACTH-ovisan, ACTH-neovisan, remisija, metabolički parametri, kardiovaskularni rizik, kvaliteta života

9. SUMMARY: Influence of remission of Cushing's syndrome on parameters of metabolic syndrome, Annemarie Balaško, 2024.

This study aimed to investigate the changes in metabolic parameters in patients with Cushing's syndrome before and after treatment, especially the influence of disease remission on each component of the metabolic syndrome and its associated comorbidities. An additional purpose of the study was to investigate the differences between ACTH-dependent and ACTH-independent CS, the occurrence of cardiovascular and thromboembolic events, the influence of remission on cardiovascular risk assessment, quality of life, and the recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA). The study comprised 78 patients treated for ACTH-dependent and ACTH-independent Cushing's syndrome in the period from 2011 to 2017 at the Department of Endocrinology, University Hospital Center Zagreb. The median age was 46 years and 83.3% of the patients were female. ACTH-dependent CS was present in 69,2% of the patients.

The most common comorbidities in our cohort included arterial hypertension (76,9%), hyperlipidemia (46,2%), obesity (42%), and diabetes (32%) which was more common than in the general population.

After surgical treatment 87,2% of the patients achieved remission. Patients with ACTH-dependent CS achieved remission in 81,5% of the cases compared to 100% in patients with ACTH-independent CS. Six months after remission there was a significant change and improvement of glucose levels in the blood ($p=0,001$), HbA1c levels ($p=0,007$), total cholesterol ($p=0,032$), and HDL cholesterol levels ($p=0,001$) whereas levels of LDL cholesterol and triglycerides did not achieve statistical significance. Among the general cohort, there was a significant decrease in the incidence of diabetes and a nonsignificant decrease in hypertension, obesity, and hyperlipidemia.

Comparing ACTH-dependent and ACTH-independent CS six months after remission there was a significant decrease of all comorbidities. There was also a significant decrease in cardiovascular risk calculating heart risk score ($p=0,009$). Quality of life did not change significantly after remission except for borderline significant improvement of usual activities in the ACTH-dependent CS cohort ($p=0,059$).

HPA-axis recovery was longer in the ACTH-independent CS cohort but without statistical significance ($p=0,172$). We can conclude that remission of CS leads to a

significant reduction in waist circumference and better regulation of blood pressure and glycemia, as well as to a decrease in the concentration of total cholesterol and HDL cholesterol, however, it does not lead to a significant change in the concentration of LDL cholesterol and triglycerides. Assessing cardiovascular risk using the Heart risk calculator, CS remission leads to a significant reduction in cardiovascular risk compared to the risk during active disease.

Keywords: Cushing's syndrome, ACTH-dependent, ACTH-independent, remission, metabolic parameters, cardiovascular risk, quality of life

10. POPIS LITERATURE:

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367:1605–1617.
2. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: an overview of clinical presentation, diagnostic tools, and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101380.
3. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;17;7:281-93.
4. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(1):101521.
5. Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;17:445.
6. Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L i sur. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1207-16.
7. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP i sur. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5593.
8. Aulinas A, Valassi E, Webb SM. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(1):52-61.
9. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M133-57.
10. Geer EB, Shen W, Stromayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1702-11.
11. Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb SM. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2015;18(2):195-200.
12. Papoian V, Biller BM, Webb SM, Campbell KK, Hodin RA, Phitayakorn R. Patients' perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing syndrome. *Endocr Pract*. 2016;22(1):51-67.
13. Crespo I, Valassi E, Santos A, Webb SM. Health-related quality of life in pituitary diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):161-70.

14. Prete A, Paragliola RM, Bottiglieri F, Rota CA, Pontecorvi A, Salvatori R i sur. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome. *Endocrine*. 2017;55(3):969-980.
15. Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, Ritzel K, Bidlingmaier M, Geysler LL i sur. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1300-8.
16. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM i sur. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.
17. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP i sur. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593-602.
18. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med*. 2000;160(20):3045-53.
19. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudoCushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19(5):647-72.
20. Glass AR, Zavadil AP, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(1):161-5.
21. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9996):913-27.
22. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlquist P, Segerstedt E i sur. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-186.
23. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, Marcelli G, Concettoni C, Boscaro M i sur. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):913-921.
24. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P i sur. ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):383-392.

25. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med.* 1981;141(2):215–219.
26. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC i sur. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):77–81.
27. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):379–391.
28. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:134-44.
29. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP i sur. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computerized tomography. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(6):543–548.
30. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M133-57.
31. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, Minnetti M, Isidori AM, Venneri MA. The Immune System in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(9):655-669.
32. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):611-29.
33. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2(1):3.
34. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(12):499-506.
35. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M i sur. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2664-72.
36. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):311-26.

37. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):467-82.
38. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):44-9.
39. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonello R. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):497-505.
40. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I i sur. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery.* 2012;152(6):991-7.
41. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, Katseli A, Vassilatou E, Papanastasiou L i sur. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome. *Surg Endosc.* 2013;27(6):2145-8.
42. Baykan M, Erem C, Erdoğan T, Hacıhasanoglu A, Gedikli O, Kiris A i sur. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2007;23(3):323-328.
43. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Hirata Y. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010;57(3):245-52.
44. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F i sur. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res.* 2006;38(6):405-10.
45. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1554-8.
46. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA i sur. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
47. Jaques H. NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(6):406-408.
48. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(1):81-90.

49. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr.* 2015;54:679–689.
50. Buble T, Čavlina M. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, National Diabetes Registry CroDiab: izvješće za 2022. [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023.
51. Kralj V, Erceg M, Čukelj P. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus.* 2017;137-145.
52. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C i sur. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2527–2533.
53. Pivonello R, De Martino MC, Iacuniello D, Simeoli C, Muscogiuri G, Carlomagno F i sur. Metabolic Alterations and Cardiovascular Outcomes of Cortisol Excess. *Front Horm Res.* 2016;46:54-65.
54. Solak M, Kraljevic I, Dusek T, Melada M, Marjanovic Kavanagh M, Peterkovic V i sur. Management of Cushing's disease: a single-center experience. *Endocrine.* 2016;51:517–523.
55. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022-30.
56. Honegger J, Schmalisch K, Beuschlein F, Kaufmann S, Schnauder G, Naegele T i sur. Contemporary microsurgical concept for the treatment of Cushing's disease: endocrine outcome in 83 consecutive patients. *Clin Endocrinol.* 2012;76(4):560-7.
57. Jha S, Sinaii N, McGlotten RN, Nieman LK. Remission of hypertension after surgical cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2020;92(2):124-130.
58. Hacıoglu A, Firat ST, Caglar AS, Karaca Z, Kalay N, Taheri S i sur. Cardiovascular evaluation and endothelial dysfunction in Cushing syndrome following remission: a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(3):645-653.

59. National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines at-a-Glance Quick Desk Reference. Bethesda, Md.:National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2001.
60. Giordano R, Picu A, Marinazzo E, D'Angelo V, Berardelli R, Karamouzis i sur. Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. *Clin Endocrinol.* 2011;75(3):354-60.
61. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol.* 1994;40(4):479-84.
62. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632-42.
63. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S i sur. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6348-57.
64. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH i sur. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):976-81.
65. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, Lim S, Dransfield WJ, Conaglen JV i sur. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol.* 2011;75(4):436-42.
66. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jørgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2012;23(3):278-82.
67. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A i sur. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med.* 1999;130(10):821-4.

68. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U i sur. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-23.
69. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninou J, Vassiliadi D, Tzanela M i sur. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):715-23.
70. Scherthaner-Reiter MH, Siess C, Gessl A, Scheuba C, Wolfsberger S, Riss P i sur. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission. *Endocrine.* 2019;64(1):157-168.
71. Sun X, Feng M, Lu L, Zhao Z, Bao X, Deng K i sur. Lipid Abnormalities in Patients With Cushing's Disease and Its Relationship With Impaired Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:600323.
72. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):96-101.
73. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):327-39.
74. Hurtado MD, Cortes T, Natt N, Young WF Jr, Bancos I. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(6):721-733.
75. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015;593:493-506.
76. Tatsi C, Neely M, Flippo C, Bompou ME, Keil M, Stratakis CA. Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in paediatric Cushing disease. *Clin Endocrinol.* 2021;94:40-47.
77. Balasko A, Zibar Tomsic K, Kastelan D, Dusek T. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after treatment of Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13172.

78. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101381.
79. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Norton JA. Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1990;108(6):1085-90.
80. Fallo F, Sonino N. Should we evaluate for cardiovascular disease in patients with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(6):768-71.
81. Bride MM, Crespo I, Webb SM, Valassi E. Quality of life in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(1):101505.
82. Webb SM, Valassi E. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2022;25(5):768-771.
83. Wagenmakers MAEM, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, Den Heijer M, Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *Eur J Endocrinol.* 2012;167:687–95.
84. Santos A, Resmini E, Martínez Momblán MA, Valassi E, Martel L, Webb SM. Quality of Life in Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol.* 2019;10:862.
85. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101381.
86. Salehidoost R, Korbonits M. Glucose and lipid metabolism abnormalities in Cushing's syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13143.
87. Li Z, Zhang C, Geng C, Song Y. Metabolic profile differences in ACTH-dependent and ACTH-independent Cushing syndrome. *Chronic Dis Transl Med.* 2022;8(1):36-40.
88. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V i sur. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine.* 2018;62(3):712-720.

89. Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: Data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13114.
90. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A i sur. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):403-10.
91. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017;126(2):404-417.
92. Guarnotta V, Amato MC, Pivonello R, Arnaldi G, Ciresi A, Trementino L i sur. The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2017;55(2):564-572.

11. ŽIVOTOPIS

Annemarie Balaško, dr. med., specijalist interne medicine i subspecijalist endokrinologije i dijabetologije, rođena je u Vaihingen/Enz-u (Njemačka) 3. travnja 1975. godine. Maturirala je u XV. gimnaziji u Zagrebu. Diplomirala je u rujnu 2000. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Obavezni pripravnički staž obavila je u KB Sveti Duh nakon čega je 2002. položila državni ispit. Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2004. godine. 2008. je položila specijalistički ispit iz interne medicine i od 2008. do 2016. godine je radila u KB Sveti Duh a od 2016. godine radi u Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb. 2015. godine položila je ispit iz uže specijalnosti endokrinologije i dijabetologije. Njezino uže područje interesa su bolesti hipofize, nadbubrežne žlijezde te štitnjače. Autor je i koautor desetak znanstvenih i stručnih radova od kojih je 7 objavljeno u časopisima indeksiranima u Current Contents. Udana je i majka dvoje djece.