

# ACTA CLINICA

## Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji

SVETOZAR S. DAMJANOVIĆ, GOST UREDNIK

VOLUMEN 4 ● BROJ 2 ● JUN 2004.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

## UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

## SEKRETAR

Asistent dr sc. med. Đuro Macut

## REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Profesor dr sc. med. Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

## IZDAVAČKI SAVET

Akademik Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik Ivan Spužić

Akademik Vojin Šulović

Akademik Veselinka Šušić

## RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

## LEKTOR

Vesna Kostić

Mirjana Crnčević

## GOST UREDNIK

**SVETOZAR S. DAMJANOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

## SARADNICI

**BILJANA BELESLIN**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**GORAN CVIJOVIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**JASMINA ĆIRIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**SLAVICA ĆIRIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**MIRJANA DOKNIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**VESNA DIMITRIJEVIĆ-SREĆKOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije Beograd.

**RADMILA ĐOMLIJA**, dr med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije Beograd.

**MIOMIRA IVOVIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**MIROLJUB ILIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**ALEKSANDRA JOTIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**ALEKSANDRA KENDEREŠKI**, dr sc. med., specijalista interne medicine, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**KATARINA LALIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**LJILJANA LUKIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

**ĐURO MACUT**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

- GORDANA MILIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- TANJA MILIČIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- DRAGANA MILJIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MARINA NIKOLIĆ-ĐUROVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- SANDRA PEKIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- ZORANA PENEZIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MILAN PETAKOV**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- DRAGANA POPOVIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije Beograd.
- LJILJANA POPOVIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- SRĐAN POPOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- NATAŠA RAJKOVIĆ**, mr sc. med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MIRJANA STANIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MILOŠ STOJANOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- RADMILA STOJANOVIĆ-PERUŠKO**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MIRJANA ŠUMARAC-DUMANOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MILINA TANČIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije Beograd.
- SVETLANA VUJOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- SVETLANA ZORIĆ**, dr med., specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MILOŠ ŽARKOVIĆ**, dr sc. med., specijalista interne medicine i endokrinologije, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

## SADRŽAJ

<b>Predgovor</b>	7
<hr/>	
Svetozar S. Damjanović	
<b>Funkcionalno ispitivanje hipotalamo-hipofizne osovine</b>	9
<hr/>	
Marina Nikolić-Đurović, Sandra Pekić	
<b>Oboljenja štitaste žlezde</b>	32
<hr/>	
Milan Petakov, Biljana Beleslin, Slavica Ćirić	
<b>Kušingov sindrom: dijagnoza i diferencijalna dijagnoza</b>	45
<hr/>	
Zorana Penezić, Svetlana Zorić, Milina Tančić	
<b>Funkcionalni testovi u reproduktivnoj endokrinologiji</b>	59
<hr/>	
Đuro Macut, Goran Cvijović, Ljiljana Lukić	
<b>Poremećaji u diferencijaciji pola</b>	76
<hr/>	
Svetlana Vujović, Gordana Milić, Mirjana Stanić	
<b>Poremećaji metabolizma kalcijuma</b>	87
<hr/>	
Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Miroljub Ilić, Radmila Đomčija	
<b>Multiple endokrine neoplazije</b>	107
<hr/>	
Milan Petakov, Goran Cvijović, Tanja Miličić	
<b>Endokrine hipertenzije i poremećaji simpatoadrenomedularnog sistema</b>	117
<hr/>	
Svetozar S. Damjanović, Jasmina Ćirić, Svetlana Zorić, Miloš Stojanović	
<b>Dijagnostički testovi u diabetes mellitusu i hipoglikemiji</b>	133
<hr/>	
Srđan Popović, Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Ljiljana Lukić	
<b>Poremećaji metabolizma lipida</b>	164
<hr/>	
Katarina Lalić, Nataša Rajković, Gordana Milić	

<b>Poremećaji rasta</b>	178
Mirjana Šumarac-Dumanović, Mirjana Doknić, Nataša Rajković	
<b>Dijagnoza adrenalne insuficijencije</b>	195
Miloš Žarković, Biljana Beleslin, Dragana Popović	
<b>Obrada pacijenata sa slučajno nađenim tumorima endokrinog sistema</b>	202
Aleksandra Kendereški, Mirjana Doknić, Miomira Ivović	
<b>Hiponatremija</b>	210
Marina Nikolić-Đurović, Vesna Dimitrijević-Srećković, Tanja Miličić, Radmila Stojanović	
<b>Uputstvo autorima</b>	217

## PREDGOVOR



SVETOZAR S. DAMJANOVIĆ  
Gost urednik

Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji su kompaktni i pouzdani priručnici koji sadrže sve potrebne informacije o primeni funkcionalnih testova u endokrinologiji. Mada naizgled kontraverzno, priručnik je, pre svega namenjen autorima koji su ga pisali. Nastao je iz proste potrebe da se u Institutu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Beogradu, u ustanovi sa najvećom tradicijom u ovoj oblasti interne medicine, standardizuje način obrade pacijenata, a da se pri tome ispoštuje i primeni savremena medicinska doktrina. U pisanju su učestvovali lekari mlađe i srednje generacije Instituta uz iskrenu podršku i savetovanje svojih malo starijih kolega. Svako poglavlje ponaosob i priručnik u celosti predstavlja kompendijum fino odmerenih klasičnih postulata i savremenih saznanja u endokrinologiji, koja se inače brzo menja i u kojoj, zaista, u svakodnevnoj praksi postoji potreba za primenom i molekularno-bioloških tehnika u dijagnostici. Precizno su dati algoritmi za izvođenje testova, kao i način na koji treba interpretirati dobijene rezultate. Kroz sva poglavlja provejava i lično iskustvo autora, što priručniku daje na značajnosti.

Nadam se da će u budućim izdanjima ovog priručnika nestati „dečije bolesti“ koje se pre svega odnose na hijerarhiju testova. Vreme, iskustvo kao i objektivna analiza tuđih i svojih rezultata će sigurno ovo ispraviti i trebalo bi da donesu potpuno ujednačavanje teksta.

Verovatno ne postoji potpuniji priručnik o funkcionalnom ispitivanju u endokrinologiji na našem jeziku. Sa punom stručnom odgovornošću ovaj priručnik preporučujem lekarima koji su specijalizirali internu medicinu i endokrinologiju. Verujem da će biti

od koristi za razumevanje bazičnih principa testiranja endokrinog sistema za sve lekare, kao i u izvođenju studentske, specijalističke, subspecijalističke i poslediplomske nastave u oblasti interne medicine i endokrinologije.

Prof. dr Svetozar S. Damjanović  
Gost urednik



## FUNKCIONALNO ISPITIVANJE HIPOTALAMO-HIPOFIZNE OSOVINE

*Marina Nikolić-Đurović, Sandra Pekić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## FUNCTIONAL EXAMINATION OF THE HYPOTHALAMO-PITUITARY AXIS

*Marina Nikolić-Đurović, Sandra Pekić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia  
13, dr Subotica str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Hipotalamo-hipofizno oboljenje se uglavnom dijagnostikuje na osnovu simptoma i znakova viška ili nedostatka hormona, ili kao rezultat povećanog intrakranijalnog pritiska. U dijagnostičkoj proceduri postoje dva cilja: 1) identifikacija i otkrivanje prirode lezije u hipotalamo-hipofiznoj regiji, i 2) dokazivanje udruženog hipotalamo-hipofiznog poremećaja. Anamnestički podaci i fizikalni pregled pacijenta pružaju mnogo korisnih informacija. Nakon toga, pristupa se složenim biohemijskim, hormonskim, neurooftalmološkim i neuroradiološkim dijagnostičkim procedurama. Neophodno je uzeti bazni hormonski status (hipofizni hormoni i hormoni ciljnih organa). U 9h se uzima uzorak krvi za određivanje kortizola, TSH, tiroksina (T4), trijodtironina (T3), luteinizirajućeg hormona (LH), folikulo stimulirajućeg hormona (FSH), estradiola i testosterona, prolaktina, hormona rasta, kao i osmolalnost plazme i urina. U praksi se rade i brojni dinamski testovi sekrecije hipofiznih hormona (npr. test insulinske hipoglikemije pri čemu hipoglikemija predstavlja stimulus za oslobađanje hormona rasta i ACTH iz hipofize).

**Ključne reci:** hipotalamus, hipofiza, stimulacioni testovi.

### ABSTRACT

Hypothalamo-pituitary disease usually presents with symptoms and signs of hormone excess or insufficiency, or as a result of the space-occupying effect of a tumour. Diagnostic evaluation has two principal objectives: 1) to identify and characterize the nature of the lesion in the area, and 2) to document associated hypothalamo-pituitary dysfunction. The patient's history and physical examination will reveal much useful information. Thereafter, a combination of biochemical, hormonal, neuro-ophthalmological and neuroradiological assessments is indicated. Ideally, measurements of basal pituitary and target hormone is required. In practise this means a 9 a.m. sample for cortisol, TSH, thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), oestradiol and testosterone (where appropriate), prolactin, growth hormone, and paired plasma and urine osmolalities. In practice, we perform dynamic tests of pituitary hormone release (for example, insulin tolerance test in which insulin-induced hypoglycaemia stimulates pituitary GH and ACTH reserve).

**Key words:** hypothalamus, pituitary, stimulatory tests.

### SKRAĆENICE

**ACTH** adrenokortikotropni hormon  
**ADH** antidiuretski hormon  
**GHRH** hormon rasta oslobađajući hormon  
**GHRP-6** heksapeptid koji oslobađa hormon rasta  
**GnRH** gonadotropni oslobađajući hormon  
**FSH** folikulo stimulirajući hormon

**HR** hormon rasta  
**IGF-1** insulinu sličan faktor rasta 1  
**ITT** test insulinske hipoglikemije  
**LH** luteinizirajući hormon  
**PRL** prolaktin  
**TSH** tireoidni stimulirajući hormon  
**TRH** tireotropni stimulirajući hormon

## 1. ISPITIVANJE HIPOTALAMO-HIPOFIZNE OSOVINE

Hipotalamus reguliše sekreciju hormona prednjeg režnja hipofize i preko hipotalamo-hipofizno portnog sistema raspoređuje stimulišuće i inhibitorne hormone. Zbog postojanja anatomske i funkcionalne veze između hipotalamusa i hipofize, klinički je ponekad teško proceniti da li je hipofizni poremećaj nastao kao posledica pituitarnog poremećaja ili je hipotalamusnog porekla. Međutim prisustvo dijabetesa insipidnog (DI) nastaje kao posledica nedostatka stvaranja vazopresina i ukazuje na prisustvo hipotalamusne lezije ili poremećaja na nivou stalka hipofize.

Kao dodatak promenama funkcije hipotalamusa i hipofize, lezija hipotalamusa može se manifestovati poremećajem cerebralne funkcije ili promenama u ponašanju. Uopšteno, oboljenje hipotalamusa dovodi do smanjenja produkcije hormona prednjeg režnja hipofize. Međutim, povećanje dopaminergičkog inhibitornog tonusa laktotrofa dovodi do hiperprolaktinemije sa svim svojim različitim manifestacijama. Neke ćelije hipotalamusa su pod sličnim inhibitornim uticajima tako da izostanak takve inhibicije na ćelije koje sekretuju gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) supraoptičkog i arkuatnog jedra hipotalamusa kod dece u prepubertalnom periodu može da dovede do nastanka preranog puberteta, što nastaje kod prisustva lezija zadnjeg hipotalamusa (na primer-pinealomi, hamartomi).

Oboljenja hipofize obično se manifestuju znacima i simptomima viška (ekscesa) ili nedostatka (insuficijencije) hormona, ili kao posledica efekta tumorske mase.

Uobičajene kliničke manifestacije oboljenja hipotalamusa su:

- prisustvo hipogonadizma
- poremećaj menstrualnog ciklusa
- prevremeni pubertet
- zaostajanje ili prestanak rasta
- kranijalni DI
- poremećaji unosa hrane (gojaznost i hiperfagija).

Poremećaji percepcije osećaja žeđi, somnolentnost, anoreksija i poremećaj termoregulacije takođe mogu nastati i odražavaju veliki broj fizioloških funkcija koje su regulisane od strane ovih hipotalamusnih jedara. Velika blizina hijazme optičkog nerva prenjem zidu hipotalamusa pravi ove strukture specijalno osetljivim prilikom ekspanzije (proširenja) lezija ovog predela.

DI je vrlo često prisutan kod oboljenja hipotalamusa. Puna ekspresija DI zahteva prisustvo odgovarajuće količine kortizola u cirkulaciji tako da može biti maskiran pridruženim nedostatkom adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Trauma, granulomi (TBC i sarkoid) i tumori (primarni i sekundarni) su uobičajeni uzroci stečenog DI, ali kod značajnog broja slučajeva ne postoji strukturna lezija. Kod ovakvih slučajeva uzrok je najčešće autoimuni proces ili što je takođe moguće, vaskularna lezija hipotalamusa.

Klasifikacija hipotalamusnih poremećaja prikazana je na Tabeli 1.

**Tabela 1. Klasifikacija hipotalamusnih poremećaja**

1. Tumori	2. Trauma	3. Zapaljenski	4. Mešoviti
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kraniofaringeom</li> <li>● Gliom</li> <li>● Hamartom</li> <li>● Disgerminom</li> <li>● Histiocitoza X</li> <li>● Leukemija</li> <li>● Neuroblastom</li> <li>● Meningeom</li> <li>● Koloidna cista treće komore</li> <li>● Ependimom</li> <li>● Angiom</li> <li>● Limfom</li> <li>● Teratom</li> <li>● Sekundarni depoziti</li> <li>● Pinealni tumori: tumori germ ćelija, pinealni parenhimalni tumori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subarahnoidalna hemoragija</li> <li>● Arteriovenske malformacije</li> <li>● Aneurizme</li> <li>● Hiruški ili traumatski presek stalka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Meningitis</li> <li>● Encefalitis</li> <li>● Sarkoidoza</li> <li>● Hidatidna cista</li> <li>● AIDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hronični hidrocefalus</li> <li>● Povećan intrakranijalni pritisak</li> <li>● Oštećenje kao posledica radioterapije</li> <li>● Anoreksija nervoza</li> <li>● Vežbanjem indukovana amenoreja</li> <li>● Depresija</li> </ul>

### 1.1. Dijagnostička procena hipotalamo-hipofiznih poremećaja

Dva su glavna cilja dijagnostičke procene: 1) identifikacija i opisivanje prirode lezije u toj regiji, i 2) utvrđivanje postojanja hipotalamo-hipofizne disfunkcije.

#### ALGORITAM ZA KLINIČKO ISPITIVANJE

1. anamneza
2. fizikalni pregled
3. biohemijsko ispitivanje
4. hormonsko ispitivanje
5. neurooftalmološko ispitivanje
6. neuroradiološko ispitivanje.

#### 1.1.1. HORMONSKO ISPITIVANJE

1. merenje bazalnih koncentracija hipofiznih hormona i hormona ciljnih organa
2. dinamski testovi

#### BAZALNA ISPITIVANJA

Uzimaju se uzorci krvi u 0900h za određivanje kortizola, TSH, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3), luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulišućeg hormona (FSH), estradiola i testosterona, prolaktina (PRL), hormona rasta (HR) i osmolalnosti plazme i urina. Niska koncentracija hormona ciljnih tkiva uz niske koncentracije hipofiznih tropnih hormona ukazuje na leziju hipotalamusa ili hipofize, ili oboje.

### (a) Testovi sekrecije HR i ACTH

#### 24-ČASOVNA DETEKCIJA SEKRECIJE HR

Kod zdravih osoba tokom gotovo čitavog dana koncentracija HR je nepromenljiva, uz porast HR na svaka 4 sata tokom dana i tokom faza III i IV sna (sporotalasno spavanje). Oslobođanje HR tokom sna dobro korelira sa oslobođanjem HR tokom testa insulinske hipoglikemije. U praksi, fiziološka sekrecija HR se prati samo u istraživačke svrhe, i zahteva uzimanje krvi na svakih 20 minuta iz periferne vene tokom dana i noći. S obzirom na teškoće takvih ispitivanja, mnogo češće se rade provokacioni testovi.

#### TEST INSULINSKE HIPOGLIKEMIJE (INSULIN TOLERANCE TEST, ITT)

**Procedura:** Brzodelujući insulin u dozi od 0.15 U/kg daje se intravenski, nakon noćnog gladovanja. Osobama sa insulinskom rezistencijom (npr. one sa Kušingovim sindromom ili akromegalijom) potrebna je veća doza insulina (0.2-0.3 U/kg). Hipopituitarne osobe su uglavnom veoma osetljive na hipoglikemiju. Deci ispod 8 godina daje se doza 0.1 U/kg. Ovaj test se retko radi kod dece ispod 5 godina života. Do pada glikemije dolazi nakon 20-30 minuta, do potrebne vrednosti 2.2 mmol/l ili manje od toga. Kod pacijenta treba da dođe do kliničkih znakova hipoglikemije (preznojanja, tahikardije i bledila).

Uzorci krvi se uzimaju u 0,30,45,60,90 i 120 minutu nakon davanja insulina i u uzorcima krvi se određuje glikemija, HR i kortizol. Neophodan je aparat za brzo određivanje glikemije. U slučaju teške reakcije, kao što je gubitak svesti ili grčevi, test se prekida intravenskom primenom 20ml 50% dekstroze, nakon čega se daje 5% dekstroza. Ipak, uzimanje uzoraka krvi se nastavlja jer je adekvatni stresni stimulus postignut.

**Interpretacija:** Neuroglikopenija stimuliše oslobođanje ACTH i HR (posredstvom CRH, vazopresina i GHRH, odnosno recipročnom inhibicijom oslobođanja somatostatina). Maksimalni odgovor HR treba da pređe 20 mU/l (10 ng/ml). Takođe, prepubertalna deca (posebno ona sa koštanom starošću preko 10 godina) treba da budu prethodno pripremljena stilbestrolom 1mg dva puta dnevno tokom 48 sati pre testa, jer čak i zdrava deca mogu da imaju granični odgovor. U nekim centrima, koristi se i testosteron kod dečaka, ali za pripremi efekat treba sačekati nekoliko dana.

**Odgovor kortizola tokom ITT-a:** Klinički, ITT je od posebnog značaja za procenu hipofizne rezerve za HR i ACTH, jer testira integritet čitave hipotalamo-hipofizne osovine. Maksimalni odgovor kortizola mora da bude iznad 550 nmol/l. Ipak, neadekvatan odgovor kortizola tokom ITT-a može da bude posledica bilo hipofizne, bilo hipotalamusne disfunkcije.

**Kontraindikacije:** Podaci o epilepsiji, poznata ishemična bolest srca ili izmenjen EKG.

**Opaz:** Hipotireoza je udružena sa slabijim odgovorom HR i ACTH, i treba da se koriguje pre ITT-a. Hipokortizolemija je udružena sa teškom i produženom hipoglikemijom na-

kon primene insulina usled neadekvatnih rezervi glikogena u jetri i nemogućnosti povećanja glikemije u akutnom kontraregulatornom odgovoru koji posreduju adrenalin i glukagon.

#### **GHRH+GHRP-6 TEST**

**Procedura:** GHRH (1 $\mu$ g/kg) + GHRP-6 (1  $\mu$ g/kg) se daje kao intravenski bolus, nakon noćnog gladovanja. Uzorci krvi se uzimaju u 0,15,30,45,60,90 i 120 minutu nakon davanja kombinovanog stimulusa i u uzorcima krvi se određuje HR. Test se može svesti i na uzimanje uzoraka samo u 30 minutu, kada se očekuje najveći porast koncentracije HR.

**Interpretacija:** GHRP-6 je sintetski heksapeptid koji oslobađa HR, vezuje se i aktivira GHS receptor (Growth hormone secretatogogue receptor, GHS-R), čiji je endogeni ligand ghrelin nedavno identifikovan. GHRP-6 je funkcionalni antagonist somatostatina i značajno potencira odgovor HR na GHRH. Kombinovani stimulus GHRH+GHRP-6 stimuliše hipotalamo-hipofiznim mehanizmima oslobađanje HR. Ovaj dvostruki mehanizam delovanja kombinovanog testa čini ga najmoćnijim stimulusom oslobađanja HR sa odličnom reproducibilnošću i bez neželjenih efekata. Maksimalni odgovor HR treba da pređe 20  $\mu$ g/l. Nedostatak HR se definiše maksimalnim odgovorom HR ispod 10  $\mu$ g/l. Koncentracije HR između 10 i 20  $\mu$ g/l definišu se kao „siva zona”.

Kombinovani test se može raditi i kasnije tokom dana, čak i nakon uzimanja obroka. Takođe, nije potrebna prethodna supstitucija drugim tropnim hormonima hipofize (tireoidni, glukokortikoidi).

**Kontraindikacije:** Ne postoje kontraindikacije za kombinovani test.

#### **GHRH+ARGININ TEST**

**Procedura:** GHRH (1 $\mu$ g/kg) + Arginin (arginin hidrohlorid,0,5 g/kg iv tokom 30 minuta) se daju intravenski, nakon noćnog gladovanja. Uzorci krvi se uzimaju u 0, 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minutu nakon davanja GHRH+arginina i u uzorcima krvi se određuje HR.

**Interpretacija:** Arginin potencira odgovor na neurohormon GHRH verovatno putem inhibicije oslobađanja hipotalamusnog somatostatina. Maksimalni odgovor HR treba da pređe 20  $\mu$ g/l. Nedostatak HR se definiše maksimalnim odgovorom HR ispod 10  $\mu$ g/l. Koncentracije HR između 10 i 20  $\mu$ g/l definišu se kao „siva zona”.

**Kontraindikacije:** Ne postoje kontraindikacije za GHRH+arginin test.

#### **GLUKAGONSKI TEST**

Test stimulacije insulina, a može se primeniti i u proceni sekrecije HR i ACTH. Odgovor HR nastaje 120-180 minuta od započinjanja testa. Slab odgovor HR i kortizola može se javiti i kod nekih zdravih osoba, ako su prethodno bili na terapiji beta blokerima (propranolol) što može da smanji skok ovih hormona za 10-15%. Deca u prepubertalnom periodu trebalo bi da prvo dobiju estradiol (priming) i to obično stilbestrol 1mg 48h pre započinjanja testa. Ovaj test se može primenjivati kod pacijenata sa epilepsijom i ishemijskim oboljenjem srca

**Procedura:** Posle prekonocnog gladovanja 1mg glukagona se da subkutano (0.5 mg - deca, a 1.5 mg - pacijenti koji su teži od 90 kilograma). Uzorak krvi se uzima pre davanja

glukagona, a potom na 30 minuta u periodu od 240 minuta, uz određivanje glikemije, HR i kortizola. Kao neželjena posledica u drugoj polovini testa mogu se javiti mučnina i povraćanje.

**Interpretacija:** Pik HR trebalo bi da prelazi 20mU/ℓ, a pik kortizola 550nmol/ℓ.

#### **ARGININSKI TEST**

Nekoliko aminokiselina, uključujući arginin, histidin, fenilalanin, leucin, valin, metionin i treonin mogu da stimulišu sekreciju HR, kada se daju bilo u obliku infuzije ili kao deo proteinskog obroka. Najčešće upotrebljivan test je argininski test.

**Procedura:** Posle prekonocnog gladovanja, 10% rastvor arginina u fiziološkom rastvoru u dozi od 0.5 g/kgTT (maksimalno 30g) se da u obliku 30-minutne infuzije. Uzorci krvi se uzimaju na 30 minuta u periodu od 2h.

**Interpretacija:** Žene i deca imaju veći odgovor od muškaraca sa pikom koji nastaje oko 60-tog minuta. Deca u periodu prepuberteta trebalo bi da prime estrogen pre započinjanja ovog testa. HR bi trebalo da dostigne bar 15mU/ℓ.

#### **L-DOPA**

Dopaminski agonisti povećavaju nivo HR kod zdravih osoba. Ako se L-Dopa da oralnim putem u dozi od 500 mg (ili 10 mg/kgTT), pik HR nastaje posle 60-120 minuta. Prethodna primena propranolola 0.75mg/kgTT (maksimalno 40mg) povećava odgovor HR za 80-90%. Nažalost, lek dovodi do mučnine i povraćanja.

### **(b) Testovi hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine**

#### **KLOMIFENSKI TEST**

Klomifen citrat je antagonist estrogena sa parcijalnim agonističkim svojstvima. Testira integritet mehanizma negativne povratne regulacije sekrecije hipotalamusnog GnRH putem polnih steroida. Povećanje sekrecije GnRH ne može da se izmeri, ali može da se odredi hipofizni odgovor (LH/FSH). Do odgovora dolazi tokom sledeća 4 dana. Direktno deluje agonistički na jetru dovodeći do porasta koncentracije globulina koji vezuje polne hormone (sex hormone binding globuline, SHBG).

**Procedura:** Klomifen citrat u dozi od 3mg/kg dnevno se daje per os u dve doze tokom 7 do 10 dana i određuje se odgovor LH/FSH 0,4,7 i 10 dana. Merenje odgovora estradiola daje dodatne informacije o osetljivosti jajnika na endogene gonadotropine. Kod žena, 21-vog dana se određuje progesteron radi dokumentovanja ovulacije.

**Interpretacija:** Koncentracija LH i FSH raste nakon klomifena i smatra se da je odgovor u granicama normale ako se desetog dana udvostruče bazalne koncentracije. Ipak, kvalitativni i kvantitativni odgovor zavise od koncentracije cirkulišućih polnih steroida (i stoga od stadijuma pberteta).

Klomifen može da deluje i kao agonista kod bolesnika sa niskim estradiolom ili bez njega, i u tim slučajevima odgovori LH i FSH mogu da budu smanjeni nakon primene klomifena (na primer, kod dece pre puberteta i kod bolesnika sa weight-related amenorejom,

Kalmanovim sindromom ili hipotalamusnim oboljenjem). Nedovoljan odgovor LH i FSH tokom klomifenskog testa može da bude posledica hipotalamusnog i hipofiznog oboljenja.

**Kontraindikacije:** Lek ne bi trebalo dati bolesnicima sa oboljenjem jetre i skorašnjim podacima o depresiji.

**(c) Testovi sa hormonima koji oslobađaju hipofizne hormone**

Sintetski TRH, GnRH, GHRH i CRH dostupni su za klinička testiranja rezerve TSH, LH/FSH, GH i ACTH. Ovi hormoni stimulišu oslobađanje samo već sintetisanog pula hipofiznih hormona.

**TRH TEST**

Primena sintetskog TRH dovodi do oslobađanja TSH iz tireotrofa.

**Procedura:** Doza TSH 200-500 µg daje se intravenski i odgovor TSH se meri 0,20 i 60 minutu.

**Interpretacija:** Kod bolesnika sa destrukcijom hipofize ne dolazi do porasta TSH, dok kod onih sa hipotalamusnim oboljenjem postoji odložen odgovor, gde je koncentracija TSH u 60-tom minutu veća nego u 20-tom minutu. Zaravnjen TSH odgovor na TRH viđa se u tireotoksikozi usled Gravesove bolesti ili nekog drugog razloga. Test je od značaja za isključivanje tireoidne autonomije. Kod bolesnika sa Kušingovim sindromom bilo koje etiologije nema odgovora TSH na TRH. U primarnoj hipotireozi, bazalna koncentracija TSH je povišena, i odgovor TSH na TRH je prenaplašen.

**Neželjeni efekti:** Nakon intravenske primene TRH mogu se javiti: blaga i prolazna mučnina, metalni ukus u ustima, potreba za mokrenjem i prolazno povećanje krvnog pritiska i tahikarija.

**GNRH TEST**

**Procedura:** Sintetski dekaeptid GnRH daje se intravenski u dozi od 100 mcg, i uzorci krvi za određivanje LH i FSH se uzimaju u 0,30 i 60 minutu.

**Interpretacija:** Odgovor LH i FSH na 100 µg intravenskog GnRH zavisi od uzrasta, pola, stepena polnog razvoja i kod žena i od faze menstrualnog ciklusa. Kod zdravih osoba, maksimalni porast LH se odigrava u 20-30 minutu, sa značajnim padom u 60-tom minutu, dok je pik FSH kasniji. Pre puberteta, FSH odgovor je veći od LH odgovora, dok je suprotno stanje tokom polnog sazrevanja.

U stanjima produženog nedostatka GnRH (na primer Kalmanov sindrom) može da izostane odgovor LH ili FSH na intravensku primenu GnRH, ali da se nakon određenog vremena pripreme sa GnRH odgovor hipofize oporavi. Nedostatak odgovora LH/FSH na klomifen uz nedostatak odgovora LH/FSH na GnRH ukazuje na hipotalamusni poremećaj.

**GHRH TEST**

Primena egzogenog GHRH testira hipofiznu rezervu hormona rasta. Nativni GHRH ima 40 aminokiselina, dok 1-29 forma GHRH ima istu jačinu oslobađanja HR.

**Procedura:** Nakon noćnog gladovanja, dva bazalna uzorka HR se uzimaju u 15-minutnim intervalima. Nakon intravenske primene 100 µg GHRH (ili 1.5 µg/kg kod dece) uzimaju

se uzorci krvi za određivanje HR u 15-minutnim intervalima tokom 120 minuta. Može da dođe do prolaznog crvenila lica.

**Interpretacija:** Odgovor HR na GHRH zavisi od stadijuma puberteta pojedinca koji se testira. Nedostatak oslobađanja HR tokom insulinske hipoglikemije, kao i odgovor HR na GHRH, ukazuju na hipotalamusni nedostatak GHRH. Ovaj problem je u osnovi mnogih slučajeva idiopatskog nedostatka HR u detinjstvu. Izostanak odgovora HR na GHRH javlja se kod bolesnika sa hipofiznim oboljenjima i kod bolesnika sa Kušingovim sindromom bilo koje etiologije. Neki bolesnici sa akromegalijom imaju prrenaglašen odgovor HR na GHRH uprkos povećanom bazalnom HR.

#### CRH TEST

Ovim testom se procenjuje hipofizna rezerva ACTH.

**Procedura:** 100 µg CRH se daje intravenski i uzorci krvi za određivanje kortizola se uzimaju na 15-minuta tokom 120 minuta.

**Interpretacija:** Nedostatak odgovora ACTH/kortizola na hipoglikemiju u prisustvu odgovora na egzogeni CRH ukazuje na hipotalamusni poremećaj sa nedostatkom CRH. Prenaglašen odgovor ACTH/kortizola na CRH javlja se kod mnogih bolesnika sa Kušingovim sindromom. Kod zdravih osoba odgovor ACTH/kortizola zavisi od bazalnog kortizola, tako da do najvećeg povećanja koncentracije kortizola dolazi kod bolesnika sa najnižom koncentracijom kortizola. Kod bolesnika sa atrofijom nadbubrega izostaje odgovor kortizola.

### 1.2. Procena funkcije neurohipofize

Osmolalnost plazme se održava u uskom fiziološkom opsegu (285 plus 3mmol/kg), što se postiže osmoregulacijom osećaja žeđi i sekrecijom vazopresina. Vazopresin smanjuje urinarnu ekskreciju vode putem stimulacije reapsorpcije vode u bubrežnim sabirnim tubulima.

Fiziološki, osmolalnost plazme reguliše žeđ i sekreciju vazopresina putem specijalizovanih neurona (osmoreceptora) u prednjem hipotalamusu, blizu organum vasculosum laminae terminalis. U fiziološkim uslovima, ukoliko osmolalnost padne ispod 280 mmol/kg, sekrecija vazopresina je suprimovana, što dovodi do izlučivanja urina male osmolalnosti (manje od 100 mmol/kg). Kada osmolalnost plazme pređe kritičnu vrednost praga, dolazi do sekrecije vazopresina i urin se koncentruje. Kod zdravih osoba, nivo osmokoncentracije pri kome dolazi do maksimalne antidiureze (295mmol/kg) je u isto vreme i prag žeđi. Pod uslovom da je osoba svesna, ovaj mehanizam je veoma senzitivan i održava normalnu hidrataciju čak i u uslovima velikih gubitaka vode urinom. Ne deluju sve supstance na isti način na sekreciju vazopresina. Najefikasnije su soli, dok urea ima veoma mali ili nikakav uticaj; glukoza stimuliše sekreciju vazopresina u nedostatku, ali ne i u prisustvu insulina.

#### POLIURIJA I POLIDIPSIJA

Ova dva stanja nastaju putem tri glavna mehanizma:

1. nedovoljna sekrecija vazopresina (centralni, kranijalni, neurogeni ili vazopresin osetljiv DI).
2. smanjena osetljivost bubrega na vazopresin (nefrogenni DI).
3. primarna polidipsija (histerična polidipsija) ili preterani unos vode.



## KLINIČKA SLIKA

Žeđ, poliurija i polidipsija su najčešće manifestacije DI. Nokturija je prisutna i enureza se javlja kod dece. Dehidracija je prisutna samo ako unos tečnosti postane neadekvatan iz bilo kog razloga (Tabela 2.).

*Tabela 2. Uzroci insipidnog dijabetesa*

Centralni/kranijalni DI	
Idiopatski:	Familijarni (autozomalno dominantni)
	Sporadični
Sekundarni:	Trauma (hirurška)
	Tumori (primarni i metastatski)
	Granulomi (neurosarkoid, histiocitoza X)
	Infekcije (encefalitis, sifilis, meningitis)
	Vaskularni (aneurizma, hipoksično oštećenje mozga, vaskulitis)
	Autoimuni
Nefrogeni DI	
Idiopatski:	Familijarni (X recesivni)
	Sporadični
Sekundarni:	Lekovi/toksini (demetilchlorotetraciklin, litijum, kolhicin)
	Hiperkalcemija i hipokalijemija
	Vaskularni
	Pijelonefritis
	Postopstruktivna uropatija
Primarna polidipsija	
Kompulsivni unos vode	
U trudnoći	
Rezistencija na vazopresin (sekundarno zbog placentalne vazopresinaze)	

## DIJAGNOZA

Treba isključiti glikozuriju i druge uzroke poliurije. Dijagnoza se postavlja na osnovu hipotonične poliurije u prisustvo koncentrovane plazme. Koncentracija natrijuma u plazmi je na gornjoj granici normale u kranijalnom i nefrogenom DI, ali je snižen u primarnoj polidipsiji. Moraju da se isključe hiperkalcemija i hipokalijemija.

## TEST ŽEDANJA

Osmočasovni test žeđanja se koristi u dijagnostici DI sa ciljem da se utvrdi da li je bolesnik u stanju da sekretuje vazopresin i koncentruje urin kao odgovor na povećanje osmolalnosti plazme.

**Mere predostrožnosti:** Oprez je potreban kod bolesnika sa teškim DI, kod kojih može doći do teške dehidracije tokom testa. Tireoidna i adrenalna funkcija moraju biti normalne, i bolesnik mora biti na supstitucionoj terapiji ukoliko je to potrebno.

**Procedura:** Bolesniku je dozvoljeno da uzima tečnost *ad libitum* sve do početka testa. Čaj, kafa, alkohol i cigarete, sve što može da interferira sa sekrecijom vazopresina, mora da se isključi nakon ponoći dan pre testa. Ukoliko pacijent već prima preparate vazopresina, oni se ukidaju noć pre testa. Bolesnik prazni mokraćnu bešiku na početku testa, izmeri se i izračuna se 97% telesne težine. Plasira se intravenska kanila i obustavlja unos vode tokom 8 časova. Izmeri se pre testa i nakon 4, 6, 7 i 8 sati. Pet uzoraka urina se sakupi sat vremena pre i tokom 8 sati restrikcije unosa vode (Tabela 3.).

**Tabela 3.** Test deprivacije vode (Test žeđanja)

URIN				PLAZMA		
Vreme	Sat	Uzorak	Težina	Vreme	Sat	Uzorak
07:30	0	—	+			
				08:00	0.5	P1
08:30	1	U1				
10:30	3	—				
				11:00	3.5	P2
11:30	4	U2	+			
13:30	6	—	+			
				14:00	6.5	P3
14:30	7	U3	+			
15:30	8	U4	+	15:30	8.0	P4
16:30	9	U5	+	16:30	9.0	P5
Nakon DDAVP 2 mcg im: 1h (dopušta se slobodan unos vode) 2h 3h 4h						

**Normalan odgovor:** Osmolalnost urina raste, dok volumen urina i klirens slobodne vode opada progresivno tokom restrikcije unosa vode. Odnos U:P treba da bude preko 2.0 pri završetku testa. Osmolalnost plazme raste, ali ostaje ispod 295 mosmol/kg.

**Interpretacija:** 1. Kranijalni DI: osmolalnost urina ne raste adekvatno i volumen urina ostaje neodgovarajuće visok uprkos povećanju osmolalnosti plazme. Osmolalnost plazme prelazi 295 mosmol/kg na kraju testa, ali je odnos U:P manji od 2.0. Nakon davanja DDAVP dolazi do koncentrisanja urina. Ukoliko osmolalnost plazme nije porasla iznad 295mosmol/kg, odnos U:P manji od 2.0 nije dijagnostički jer kod bolesnika nije pravilno odrađen test deprivacije vode. U5 i P5 moraju da se sakupe pre primene DDAVP.

2. Nefrogeni DI: osmolalnost plazme raste i osmolalnost urina ne raste na odgovarajući način (kao i u centralnom DI), ali nakon DDAVP ne dolazi do koncentrisanja urina.

3. Primarna polidipsija: odnos U:P prelazi 2.0 na kraju testa, što ukazuje da je postignuta odgovarajuća dehidracija. Kod bolesnika uglavnom postoji preveliki unos vode neposredno pred početak testa, te 8 sati možda nije dovoljan period deprivacije vode da dođe do stimulacije sekrecije vazopresina i posledične koncentracije urina. Ukoliko su P4 i P5 ispod 295

mosmol/kg i odnos U:P manji od 2.0, treba da se uradi produžen test deprivacije vode (test Miller i Moses).

#### **PRODUŽENI TEST DEPRIVACIJE VODE (PO MILLERU I MOSESU)**

Ovaj test se sprovodi kada su rezultati standardnog testa deprivacije vode nekonkluzivni.

**Mere opreza:** Adrenalna i tireoidna funkcija moraju biti normalne.

**Procedura:** Bolesnik treba da gladije od 18:00 dan pre testa, da se izmeri na početku testa i da se izračuna 97% težine. Plasira se intravenska kanila. Opša upustva su kao i kod testa žedanja. Uzorci krvi i urina se sakupljaju od 08:00 i bolesnik se meri svaka dva sata. Ukoliko izgubi više od 3% telesne težine, odmah se određuje osmolalnost plazme. Ukoliko je osmolalnost plazme preko 305 mosmol/kg, DDAVP se daje i dozvoljava se slobodan unos vode. Ukoliko je osmolalnost plazme manja, tada je bolesnik verovatno pre testa prekomerno pio vode. Odmah se određuju osmolalnost urina i plazme i deprivacija vode se nastavlja sve dok osmolalnost urina ne dostigne plato (< 30 mosmol/kg povećanje u tri uzastopna uorka). DDAVP 2 mcg se daje kada se dostigne plato i tada se bolesniku dozvoljava slobodan unos vode (Tabela 4.).

Tabela 4. Procedura sakupljanja uzoraka urina i krvi

Vreme	Sat	Urin	Plazma	Težina
08:00	0	U1	P1	Da
09:00	1	U2	-	-
10:00	2	U3	P3	Da
11:00	3	U4	-	-
itd.				

**Normalan odgovor:** Osmolalnost urina dostiže plato; nema daljeg povećanja osmolalnosti urina nakon DDAVP.

**Interpretacija:** Povećanje osmolalnosti urina od 9% ili više nakon DDAVP ukazuje na parcijalni kranijalni DI. Normalni odgovor osmolalnosti urina u prisustvu visoke osmolalnosti plazme javlja se kod bolesnika sa suptilnim defektom sekrecije vazopresina ili resetovanjem osmostata. Izostanak porasta osmolalnosti urina nakon DDAVP u prisustvu polidipsije i poliurije ukazuje na primanu polidipsiju.

#### **INFUZIJA HIPERTONIČNOG RASTVORA NaCl**

**Indikacije:** Procena suptilnih poremećaja sekrecije vazopresina.

**Procedura:** Test se započinje u 09:00. Prazni se mokraćna bešika, beleži se volumen urina i meri osmolalnost urina. Beleže se volumen i osmolalnost svakog sledećeg uzorka urina. Krvni pritisak se meri svakih 15 minuta tokom testa. Rastvor NaCl 5% se da u infuziji 0.06 ml/kg/min tokom 2 sata od 0 do 120 minuta. Vreme pojave žeđi se zabeleži. Nakon 135 minuta, prazni se mokraćna bešika i zabeleže se volumen i osmolalnost urina. Uzimaju se uzorci krvi za određivanje osmolalnosti plazme i koncentracije vazopresina u -15,0,30,60,90,120 i 135 minutu.

**Interpretacija:** Osmolalnost plazme raste tokom infuzije i koncentracija vazopresina počinje da raste pri 285 mosmol/kg. Jaka žeđ se javlja pri 295 mosmol/kg. Ovaj test može da proceni resetovanje osmotskog praga za sekreciju vazopresina i/ili pojavu žeđi.

### 1.3. Neurooftalmološka procena

#### PROCENA VIDNOG POLJA METODOM KONFRONTACIJE

U proceni postojanja i stepena ispada vidnog polja celiki značaj imaju pregled vidnog polja malim crvenim markerom i metoda konfrontacije. Tipična hipofizna lezija sa širenjem naviše komprimuje optičku hijazmu dovodeći do karakteristične bitemporalne (u početku gornje kvadrantanopsije) hemianopsije. Lezije koje se šire nanize (npr. aneurizma prednje komunikantne arterije) takođe mogu da dovedu do sličnog ispada vidnog polja. Početna lezija može da bude i donja bitemporalna kvadrantanopsija, koja eventualno progredira u bitemporalnu hemianopsiju, a nakon toga sledi atrofija optičkog nerva. Edem papile je re-dak, izuzev ako postoji kompresija treće moždane komore sa prekidom cirkulacije likvora i hidrocefalusom.

#### HIPOFIZNI TUMORI I ISPADI VIDNOG POLJA

Gubitak vida usled hipofiznog tumora uglavnom je postepen, mada može da nastane i naglo usled hemoragije unutar tumora (apopleksija). Ispadi vidnog polja povezani sa hipofiznim tumorom uslovljeni su sa 4 faktora: veličina tumora, pravac rasta tumora, anatomski odnosi vidnih puteva i hipofize, i brzina rasta tumora.

Po definiciji, samo makroadenomi dovode do ispada vidnog polja ukoliko je pravac rasta tumora naviše. U slučaju hijazme koja je lokalizovana između dijafragme i sukus hijazmatikusa, zadnji uglovi hijazme i optički put su primarno zahvaćeni, dok u slučaju hijazme iza dorzuma sele ekspanzija tumora može da bude između optičkih nerava.

#### PERIMETRIJA

Perimetrija se izvodi korišćenjem Goldmanovog perimetra. Mete različite veličine i intenziteta koriste se za mapiranje vidnog polja, dok je pogled pacijenta fiksiran na centralni marker. Osoba koja izvodi perimetriju treba da kontroliše da pacijent sve vreme fiksira pogledom centralni marker.

#### VIZUELNI EVOCIRANI POTENCIJALI

Vizuelni evocirani potencijali se koriste u slučajevima kada postoje dokazi za kompresiju optičkih puteva. Kompresija ovih puteva dovodi do promena oblika talasa. Glavna prednost ovog testiranja je mogućnost precizne procene vidnog polja.

### 1.4. Dijagnoza hipofiznih tumora

Hipofizni tumori su primarno benigni tumori koji čine između 10 i 15% intrakranijalnih tumora u operativnom materijalu, i do 23% autopsijskog adultnog materijala. Najveći broj tumora smešteno je u turskom sedlu i sporo raste, mada postoje slučajevi i veoma brzog

rasta tumora. Širenje tumora supraselarno dovodi do poremećaja vidnog polja, glavobolje i paralize kranijalnih nerava. Retko, širenje tumora na dole u sfenoidalni sinus može da dovede do nazolikvoreje.

Hipofizni adenomi mogu da budu klinički nefunkcionalni ili da dovedu do hipersekrecije hormona. Hipersekrecija HR dovodi do gigantizma u dečjem dobu i do akromegalije kod odraslih; hipersekrecija ACTH dovodi do Kušingove bolesti; hiperprolaktinemija je udružena sa sindromom amenoreja-galaktoreja i infertilitetom. Hipersekrecija TSH je redak uzrok tireotoksikoze. Tumori koji sekretuju LH/FSH uglavnom su veliki i udruženi sa normalnom gonadnom funkcijom.

#### 1.4.1. PROLAKTIN-SEKRETUJUĆI TUMORI

Hiperprolaktinemija je čest endokrinološki problem i ima više uzroka. Definiše se kao stalno povišena koncentracija prolaktina iznad 360mU/ℓ, pri čemu je prethodno isključena trudnoća ili postpartalna laktacija.

Sekrecija prolaktina iz hipofize se nalazi pod dominantnom inhibitornom kontrolom hipotalamusnog dopamina, koji se do laktotrofa prenosi hipotalamo-hipofiznom portalnom cirkulacijom Stoga, lezije koje razaraju dopamin-sekretujuće neurone, lezije koje onemogućavaju normalan transport dopamina do laktotrofa ili one koje inhibiraju delovanje dopamina na nivou laktotrofnog receptora (npr, antagonisti dopamina) mogu da dovedu do patološke hiperprolaktinemije.

Uzroci hiperprolaktinemije su različiti i pobrojani su u tabeli 5.

#### **KLINIČKE KARAKTERISTIKE**

Gonadalna disfunkcija je najčešća manifestacija hiperprolaktinemije kod žena, sa poremećajem menstrualnog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja, lutealna insuficijencija), gubitkom libida i galaktorejom. Uobičajena je pojava infertiliteta. Uglavnom su tumori mali u vreme dijagnoze (mikroprolaktinom) i funkcija adenohipofize je u granicama normale. Kod jednog broja bolesnika postoji u vreme dijagnostikovanja supraselarna propagacija tumora, uz ispade vidnog polja. Pored hormonskih poremećaja, ovi bolesnici imaju češće i psihološke probleme (anksioznost, depresija).

Muškarci sa hiperprolaktinemijom se uglavnom javljaju kasnije lekarima. Postepeno se javlja gonadalna disfunkcija i bolesnici ne priznaju probleme sa impotencijom i gubitkom libida. Sperma je manjeg volumena, dok broj spermatozoida ostaje normalan sve dok ne dođe do značajnog nedostatka gonadotropina. Česta je impotencija. Među slučajno izabranim muškarcima, hiperprolaktinemija je prisutna kod 2-5%.

Zbog kasnijeg dijagnostikovanja, tumori su uglavnom veliki (makroprolaktinomi), i postoje ispadi vidnog polja usled kompresije hijazme. Makroadenomi dovode do glavobolje usled rastezanja dure.

I kod muškaraca i kod žena prolaktinomi mogu da dovedu do odloženog polnog sazrevanja. Veći tumori takođe inhibiraju rast remeteći sekreciju hormona rasta.

**Tabela 5. Uzroci hiperprolaktinemije**

<i>Hipotalamusni poremećaji</i>		
Tumori:	Infiltrativna oboljenja:	Radioterapija
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kraniofaringeomi</li> <li>● Germinomi</li> <li>● Gliomi</li> <li>● Koloidne ciste treće moždane komore</li> <li>● Hamartomi</li> <li>● Metastatski tumori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sarkoidoza</li> <li>● Tuberkuloza</li> <li>● Histiocitoza X</li> <li>● Ehinokokoza</li> <li>● Encefalitis</li> </ul>	
<i>Hipofizna oboljenja:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Prolaktinomi</li> <li>● Akromegalija</li> <li>● Presek hipofiznog stalka</li> <li>● Sindrom praznog turskog sedla</li> <li>● Funkcionalni presek stalka (pseudoprolaktinomi)</li> <li>● Limfocitni hipofizitis</li> </ul>		
<i>Lekovi:</i>		
Neuroleptici:	Antidepresivi:	Drugi lekovi:
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Perfenazin</li> <li>● Flufenazin</li> <li>● Hlorpromazin</li> <li>● Haloperidol</li> <li>● Metoklopramid</li> <li>● Sulpirid</li> <li>● Domperidon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Imipramin</li> <li>● Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Metildopa</li> <li>● Rezerpin</li> <li>● Estrogeni</li> <li>● Opijati</li> <li>● Intravenski cimetidin</li> </ul>
<i>Razno:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipotireoza</li> <li>● Hronična renalna insuficijencija</li> <li>● Ciroza</li> <li>● Povreda grudnog koša</li> <li>● Oštećenje kičmene moždine</li> <li>● Stimulacija dojke (dojenje stimuliše aferentne senzorne mehanizme)</li> </ul>		
<i>Idiopatski:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fiziološka</li> <li>● Trudnoća (mali porast u prva dva trimestra; veliki porast u trećem trimestru na 6000-10000mU/ℓ)</li> <li>● Laktacija (u početku hiperprolaktinemija sa velikim pulsevima tokom dojenja; postepena normalizacija, uprkos nastavljanju dojenja)</li> <li>● Stres (vežbanje, bol, operacija, anestezija, hipoglikemija).</li> </ul>		

### **BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE**

U nekoliko navrata treba odrediti koncentraciju prolaktina kako bi se potvrdila dijagnoza hiperprolaktinemije, posebno ako je nivo prolaktina samo lako povišen. Ovo je potrebno jer pri venepunkciji može doći do porasta prolaktina zbog stresa pri ubodu igle.

Nalaz hiperprolaktinemije treba etiološki razjasniti i isključiti hipotireozu, trudnoću, bubrenu insuficijenciju i uzimanje lekova. Kada se ova stanja isključe, najverovatnije se radi o

prolaktinomu. Ipak, veliki broj intrakranijalnih lezija može da dovede do hiperprolaktinemije (Tabela 2.5.) i neophodno je uraditi kompjuterizovanu tomografiju (CT) ili NMR selarne regije.

U praksi, intrakranijalni tumori koji dovode do preseka stalka dovode do prolaktinemije koja ne prelazi 2500 mU/ℓ. Bolesnici sa makroprolaktinomom uglavnom imaju koncentraciju prolaktina preko 4000 mU/ℓ.

#### **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Brojni dinamski testovi su predloženi u cilju razlikovanja hiperprolaktinemije kao posledice prolaktinoma i one usled hipotalamusnih poremećaja ili preseka stalka.

#### **TRH TEST**

Najpopularniji test koji razmatra odgovor prolaktina na intravenski TRH (200 µg i.v. uz određivanje prolaktina u 0,20 i 60 minutu). Zdrave osobe imaju mali porast koncentracije prolaktina nakon TRH, dok je kod bolesnika sa prolaktinomom odgovor smanjen. Ipak, test je nedovoljne senzitivnosti i specifičnosti, i ne može se koristiti za isključivanje prolaktinoma.

#### **TEST SA DOMPERIDONOM I METOKLOPRAMIDOM**

Primena anagonista dopamina, kao što su domperidon (10mg i.v.) i metoklopramid (10 mg i.v.) predloženi su za razlikovanje tumorskih od netumorskih razloga hiperprolaktinemije. Izostanak porasta prolaktina nakon primene ovih agenasa ukazuje na prisustvo hipofiznog tumora.

### **1.4.2 AKROMEHALIJA**

Akromegalija je klinički sindrom koji nastaje usled produžene, neadekvatne i preterane sekrecije hormona rasta. Uglavnom nastaje kao posledica hipofiznog tumora i znatno ređe, usled ektoپیčne hipersekrecije GHRH sa posledičnom hiperplazijom somatotrofa. U opštoj populaciji prevalenca se procenjuje na 4-5:100 000.

Akromegalija je oboljenje srednjeg životnog doba, nešto češće kod žena. Gigantizam nastaje kao posledica hipersekrecije hormona rasta pre završetka maturacije skeleta.

#### **KLINIČKE ODLIKE**

Sistemske manifestacije akromegalije rezultat su delovanja povećane koncentracije hormona rasta ili IGF-1 na kost i meka tkiva. Dolazi do zadebljanja kože, crte lica su grube, nos i usne su povećani, naglašeni su frontalni luci. Postoji progresivno povećanje šaka i stopala, bolesnik povećava broj cipela i veličinu rukavica. Prisutna je hiperhidroza i koža je masna. Mogu se javiti kožni fibromi, lojne ciste i akantoza. Glas je produbljen. Uvećan jezik (retko do te mere da dovodi do obstrukcije) i uvećanje mekih tkiva obraza mogu da otežaju žvakanje. Donja vilica prominira i interdentalni prostori se šire, tako da zubi izgledaju proređeni. Bolesnici uglavnom imaju bačvast grudni koš, česta je i kifoza. Sinusi su uvećani, posebno frontalni sinus. Supraorbitalni lukovi prominiraju i mogu da ograniče gornje vidno polje. Postoji tendencija ranog osteoartritisa, koji zahvata ne samo velike zglobove donjih ekstremiteta već i glenohumeralni zglob. Širina hrskavice je povećana. Uvećanje mekih tkiva

je uzrok pojave kompresije perifernih nerava, posebno n. medianusa u ručnom zglobo. Kod 30% bolesnika javlja se hipertenzija koja ne odgovara uvek na terapiju. Česta je hipertrofija leve komore, a ređe se javlja dilatativna „akromegalična kardiomiopatija” sa kongestivnom srčanom insuficijencijom i aritmijama. Kod 70% bolesnika postoji intolerancija glikoze.

Retko, akromegalija može da predstavlja jednu komponentu sindroma MEN 1, sa hipertireoidizmom i tumorima endokrinog pankresa. Ukoliko se ne leči, posledice su 10 puta povećan mortalitet i morbiditet. Ranija istraživanja su pokazala da do 89% bolesnika sa akromegalijom umire pre 60-te godine života. Lečenje znatno poboljšava prognozu ovih bolesnika.

### **BIOHEMIJSKI NALAZI**

U akromegaliji održava se pulsatilna sekrecija hormona rasta, ali su pulsevi viši i koncentracija hormona rasta se ne normalizuje (tj. ne postaje nemerljiva) između pulseva. Iako je ukupna količina hormona rasta koja se izluči tokom 24 časa povećana u akromegaliji, izgleda da nema direktne veze između kliničke slike i težine oboljenja i koncentracije hormona rasta u krvi.

### **DINAMIKA SEKRECIJE HORMONA RASTA U AKROMEGALIJI**

U akromegaliji postoji poremećaj dinamike sekrecije hormona rasta, i kod 50% bolesnika postoji paradoksalni porast koncentracije hormona rasta nakon peroralne primene glikoze (normalno nakon glikoze treba da dođe do supresije hormona rasta).

### **ORALNI TEST TOLERANCIJE GLIKOZE**

**Procedura:** Nakon noćnog gladovanja, 75g glikoze se daje oralno, i uzorci krvi se uzimaju u 15-minutnim intervalima tokom 120 minuta za određivanje glikemije i koncentracije hormona rasta.

**Interpretacija:** Oralno data glikoza normalno suprimuje hormon rasta na manje od 2 mU/ℓ kod zdravih osoba unutar 30-120 minuta. Za akromegaliju je tipično da koncentracija hormona rasta ostaje povišena i povećava se (kod 50% bolesnika) ili lako pada, ali nikad ne ispod 2 mU/ℓ.

### **TRH TEST**

Kod zdravih osoba, intravenski TRH (200 µg) ne dovodi do porasta koncentracije hormona rasta, dok kod bolesnika sa akromegalijom do toga dolazi.

**Procedura:** Nakon noćnog gladovanja, TRH (200 µg) se daje intravenski i uzorci krvi se uzimaju u 20 i 60 minutu za hormon rasta.

**Interpretacija:** U akromegaliji, koncentracija hormona rasta se povećava za više od 50% bazalne vrednosti kod 60-80% bolesnika unutar 20-30 minuta. Ovaj test je koristan kod bolesnika sa niskom koncentracijom hormona rasta. Nažalost, lažno pozitivni rezultati se mogu dobiti kod bolesnika sa malnutricijom, nekontrolisanom šećernom bolešću, renalnoj insuficijenciji i kod nekih visokih adolescenata.

### **INFUZIJA DOPAMINA**

Primena dopamina ili agoniste dopamina kod zdravih osoba dovodi do porasta koncentracije hormona rasta, dok kod 50-80% bolesnika sa akromegalijom postoji supresija hormona rasta.



Ovaj test se povremeno koristi za potvrdu poremećaja dinamike sekrecije hormona rasta kod bolesnika sa suspektnom blagom akromegalijom i niskim koncentracijama hormona rasta.

**Kontraindikacije:** Infuzija dopamina je kontraindikovana kod bolesnika sa teškom ishemijskom bolešću srca.

**Procedura:** Nakon noćnog gladovanja plasira se intravenska kanila u obe ruke (-30 minut). Daje se infuzija dopamina (4 µg/kg/min) tokom tri sata od +60 minuta do +240 minuta. Svakih pola sata tokom testa mere se puls i krvni pritisak. Koncentracija hormona rasta i prolaktina se određuje u 0,30,60,90,120,150,180,210,240,270 i 300 minutu.

**Interpretacija:** Kod zdrave osoba koncentracija prolaktina pada na < 60 mU/l tokom infuzije dopamina, dok hormon rasta prolazno raste. Za akromegaliju je karakterističan pad koncentracije hormona rasta tokom infuzije dopamina.

### MERENJE IGF-1

Hormon rasta deluje posredstvom IGF-1 (somatomedin C) koji se pretežno sintetiše u jetri, kao i direktno (Tabela 6.). Direktno delovanje hormona rasta je dijabetogeno delovanje, lipoliza, transport aminokiselina i retencija fosfata. IGF-1 reflektuje integrisanu sekreciju hormona rasta tokom vremena. Koncentracija IGF-1 bolje korelira sa težinom akromegalije od hormona rasta.

**Tabela 6.** Delovanje hormona rasta i IGF-1

Sinteza proteina, retencija azota	Antiinsulinsko delovanje:
Transport aminokiselina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Antagonizuje periferno delovanje insulina</li> <li>● Lipoliza, ketogeneza</li> <li>● Hiperinsulinemija</li> </ul>
Retencija fosfata	Metabolizam elektrolita:
Povećanje mišićne mase	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Retencija natrijuma</li> <li>● Kalciurija</li> <li>● Povećan turnover kosti</li> </ul>
Rast hrskavice	Ostalo:
Stimulacija rasta mekih tkiva i kosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sinteza IGF-1 u perifernim tkivima</li> <li>● Rast kosti u dužinu</li> <li>● Stimulacija laktacije</li> </ul>

### MERENJE IGF-1 U AKROMEALIJU

Pošto se IGF-1 ne sekretuje pulsatilno, ranije se smatralo da je to dobar parametar procene sekrecije hormona rasta. Ranije studije su pokazale gotovo 100% mogućnost da se određivanjem IGF-1 dijagnostikuje akromegalija. Pokazana je odlična korelacija između integrisane sekrecije hormona rasta tokom 24 časa i merenja IGF-1. Ipak, nalaz IGF-1 može da se interpretira samo ako su dostupne i koncentracije proteina koji vezuju IGF-1, pošto su neki od njih takođe regulisani hormonom rasta.

#### 1.4.3. GONADOTROPINOMI

Ovi tumori sekretuju gonadotropine i/ili njihove subjedinice. Normalni gonadotrofi sekretuju i LH i FSH. Glikoproteini su sastavljeni iz dve subjedinice, alfa i beta. Alfa

subjedinica je zajednička svim glikoproteinskim hormonima (TSH, humani horionski gonadotropin-HCG) dok je beta subjedinica specifična za svaki hormon. Pokazano je da se u fiziološkim uslovima alfa subjedinica sekretuje u višku, tako je sinteza beta subjedinice limitirajući faktor u sintezi intaktnih glikoproteinskih hormona.

U jednoj seriji, do 17% od 139 muškaraca sa prethodno nelečenim hipofiznim makroadenomom imaju gonadotropni adenom hipofize. Tumor sekretuje intaktni LH, FSH i alfa subjedinicu, pojedinačno ili u kombinaciji. Hipersekrecija intaktnog FSH je najčešći slučaj.

#### **KLINIČKE KARAKTERISTIKE**

Tipičan bolesnik je muškarac srednjih godina koji se javlja lekarima zbog poremećaja vida. Nema podataka o oštećenoj gonadnoj funkciji i pubertet je protekao normalno. Nema podataka o infertilitetu. U vreme postavljanja dijagnoze tumori su najšće velikih dimenzija, sa supraselarnom propagacijom i suženjem vidnog polja. Kasno postavljanje dijagnoze ukazuje na nepostojanje gonadalne disfunkcije kod muškaraca. Hipopituitarizam sa hiposekrecijom ACTH i TSH može da bude prisutan. Klinički hipopituitarizam uz postojanje normalnih, ili često povećanih testisa ukazuje na gonadotropni adenom hipofize.

#### **BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE**

Postoji hipersekrecija intaktnog FSH, alfa i beta FSH subjedinice. Kod zdravih muškaraca se ne može detektovati beta FSH subjedinica. Hipersekrecija intaktnog LH je ređa ali dovodi do supranormalnog nivoa testosterona. Ovi tumori često sekretuju LH (beta subjedinicu) i FSH (intakni molekul) nakon davanja egzogenog TRH. Kod nekih bolesnika nivo testosterona je subnormalan uprkos povišenoj koncentraciji LH u serumu. U ovim slučajevima to ukazuje na povećanje LH usled ukrštene reaktivnosti pojedinačnih alfa i beta subjedinica.

Neki bolesnici imaju odgovor na egzogeni HCG koji se karakteriše normalnim povećanjem nivoa testosterona, što ukazuje da ne postoji primarni gonadalni poremećaj.

#### **1.4.4. TIREOTROPINOMI**

Tireotropinomi se mogu javiti kao feedback tumori u slučaju primarnog hipotireoidizma (najčešće), ili *de novo*, dovodeći do tireotoksikoze. Ova tipa tumora su jako retka.

#### **FEEDBACK TUMORI**

U primarnom hipotireoidizmu uvećava se hipofiza usled hiperplazije tireotrofa. Najčešće dolazi do difuzne hiperplazije ili, ređe do nodularne hiperplazije. Radiološki se takvi tumori mogu vizuelizovati.

#### **KLINIČKE KARAKTERISTIKE**

Hipotireoidizam je tipično dugotrajan i uzrokovan je uglavnom autoimunim tireoiditisom (83%), lingvalnom tireoideom ili atireoidnim kretenizmom. Glavobolja (68%) i poremećaji vidnog polja (37%) su česti. Bolest je mnogo češća kod žena, što je posledica veće incidence autoimunih poremećaja kod ovog pola.

Prevremani pubertet sekundarno nastao usled hipotireoidizma se takođe viđa, sa menstrualnim krvarenjem kod devojčica, razvojem dojki, sazrevanjem labija i materice, ali os-

kudnom pubičnom kosmatošću. Mehanizam prevremenog puberteta u ovim slučajevima nije poznat. Sugerisani mehanizmi su prevremena aktivacija hipotalamo-hipofizo-ovarijalne osovine i pojačana osetljivost na gonadotropine. Kod odraslih, prisutna je gonadalna disfunkcija sa gubitkom libida i amenorejom-galaktorejom. Hiperprolaktinemija može biti prisutna.

Gotovo svi bolesnici sa feedback tumorima su klinički i biohemijski hipotireoidni u vreme postavljanja dijagnoze. Mogu da postoje i nedostaci HR, ACTH i gonadotropina.

#### 1.4.5. TSH SEKRETUJUĆI TUMORI I TIREOTOKSIKOZA

Ovo stanje se javlja kao posledica hipofiznog adenoma koji sekretuje TSH. Za razliku od Gravesove bolesti, žene ne oboljevaju češće od muškaraca. Oboljenje se javlja u uzrastu od 17 do 76 godina. Kod svih bolesnika postoji uvećanje tireoideje, sa elementima tireotoksikoze, ali bez prebijalnog miksedema i oftalmopatije.

##### **BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE**

Koncentracija TSH je u serumu povećana, uz povišen ukupni i slobodni T4 i T3. Ovo stanje treba razlikovati od povišenog TSH koji je posledica centralne rezistencije na tireoidne hormone. Bolesnici sa tireotropinomima uglavnom imaju prekomernu sekreciju alfa subjedinice. Dalje, povećana koncentracija TSH može u negativnoj korelaciji sa biološkom potentnošću TSH.

Ove paradoksalne karakteristike nastaju kao posledica poremećaja glikozilacije TSH. Kosekrecija HR i prolaktina je česta kod ovih tumora, dok su gonadotropini ređe povišeni. Odgovor TSH na TRH je uglavnom oslabljen kod bolesnika sa tireotropinomom, samo oko 15% ima porast TSH. T3 supresioni testovi su uglavnom neefikasni u redukciji nivoa TSH. Paradoksalno, započinjanje antitireoidnih lekova kod ovih bolesnika dovodi do porasta TSH u 70% slučajeva. Dalje, dopaminski agonisti koji generalno suprimuju TSH kod zdravih osoba, nemaju efekat kod bolesnika sa tireotropinomom.

Ipak, senzitivnost tumorskih tireotrofa na supresivni efekat egzogenih glukokortikoida je zadržan ili čak i pojačan kod bolesnika sa tireotropinomom. Kod nekih bolesnika, TSH i alfa subjedinica su potpuno suprimovane. Somatostatin ili njegov analog (oktreotid) dovodi do supresije sekrecije TSH samo kod nekih bolesnika. Postoje pojedinačni prikazi supresije TSH kod bolesnika holinergičkim agonistima i inhibitorima acetilholinesteraze.

##### **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Najvažnije je razlikovati tireotropinome od sindroma neadekvatne TSH sekrecije. Kod ovih bolesnika postoji generalizovana rezistencija na delovanje T4. U slučajevima gde je najviše pogođena hipofiza, postoji klinički hipertireoidizam, dok kod bolesnika sa generalizovanom rezistencijom postoji eutireoza ili blaga hipotireoza.

#### 1.4.6. NESEKRETUJUĆI ADENOMI HIPOFIZE

Ovi tumori čine do 30% hipofiznih tumora. Kako ne dovode do karakterističnih kliničkih sindroma usled povećane sekrecije hormona, ovi tumori se prezentuju efektima tumorske mase, kao što su glavobolja, poremećaj vida i simptomi hipopituitarizma.

## **PATOLOGIJA**

Iako se smatra da su ovi tumori nefunkcijski, danas je poznato da oni u stvari sintetišu i sekretuju glikoproteinske subjedinice.

## **KLINIČKE KARAKTERISTIKE**

Ovi tumori su uglavnom makroadenomi i stoga se prezentuju simptomima supraselarne ili ekstraselarne propagacije. Stoga, česti su poremećaji vidnog polja i paralize kranijalnih nerava. Ponekad, javlja se hipofizna apopleksija sa uznenadnom pojavom jake glavobolje i poremećaja vida.

## **BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE**

Kod bolesnika postoji parcijalni ili potpuni hipopituitarizam. Najčešće se viđaju deficit HR i gonadotropina. Blaga hiperprolaktinemija (do 2000-3000 mU/l) uzrokovana je kompresijom hipofizne peteljke i poremećajem dopremanja dopamina do laktotrofa. Dinamskim testivoma dokazuje se poremećaj hipofizne adrenalne funkcije.

### **1.5. Vizuelizacija hipotalamo-hipofizne regije**

Vizuelizacija hipotalamo-hipofizne regije podrazumeva korišćenje konvecionalne radiografije-Rtg, kompjuterizovanu tomografiju (CT), nuklearnu magnetnu rezonancu (NMR) i cerebralnu angiografiju.

Normalni nalaz kranioograma ne isključuje mikroadenom hipofize. Angiografija je indikovana u cilju isključivanja aneurizme i evaluacije odnosa vaskularnih struktura pre operacije.

#### **1.5.1. KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (CT)**

Najbolje je snimati endokranijum korišćenjem preseka na 5mm od foramen magna do krova orbite a za ostatak endokranijuma preseke na 8 ili 10mm. Na taj način stiče se uvid u stanje celog endokranijuma i stiče preliminarni utisak u stanje u selarnoj regiji. Identifikuje se normalna anatomija sele i isključuju se velike tumorske mase.

Detaljnije snimanje hipofizne regije vrši se korišćenjem tankih preseka nakon intraven-skog davanja kontrasta (35 do 50g). Skeniranje se vrši u dva pravca, aksijalnom i koronalnom. Pri snimanju aksijalnih snimaka koriste se preseci debljine 1-1,5mm, dok se koronalni sminci rade sa presecima od 1-1,5mm ili 3mm.

#### **1.5.2. NUKLEARNA MAGNETNA REZONANCA (NMR)**

### **NORMALNA ANATOMIJA HIPOFIZE**

Hipofiza se sastoji iz prednjeg i zadnjeg lobusa odvojenih sa intermedijernim delom. Na T1 sekvencama NMR-a zadnji rezanj je predstavljen pojačanim signalom dok prednji lobus ima denzitet sličan okolnom mozdanom tkivu. Zadnji signal ne postoji u hipofiznoj aplaziji i nekim oblicima DI.

Hipofizni stalak prdstavljen je signalom sličnim kao što je mozdano tkivo. Uglavnom se nalazi na granici prednjeg i zadnjeg lobusa hipofize i proteže se naviše i unazad do poda treće mozdane komore.

Optički nervi prolaze kroz optičke kanale naviše, unazad i medijalno od optičke hijazme. Optička hijazma se nalazi iznad dorzuma sele i dela dijafragme kod 79% osoba, ispred ove lokalizacije ili između dijafragme i sulkusa hijazmatikusa kod 17% osoba, kao i iza dorzuma sele kod 4% osoba. Propagacija hipofiznog tumora naviše dovodi do elevacije i kompresije hijazme.

Hipofizna jama je sa obe strane obuhvacena kavernoznim sinusima. Dislokacija karotidne arterije ukazuje na lateralnu propagaciju intrselarne mase.

#### **PATOLOGIJA HIPOFIZNE REGIJE**

Lezije hipofizne regije koje mogu da utiču na funkciju hipofize ili okolnih struktura mogu se podeliti u tri kategorije: tumori, vaskularne i ishemijske lezije i inflamatorni procesi. Tumori mogu da budu poreklom iz hipofize i da se propagiraju naviše, unazad i lateralno, ili mogu da vode poreklo izvan sele uz kompresiju hipofiznog tkiva.

#### **HIPOFIZNI TUMORI**

Hipofizni tumori se dele na mikroadenome (tumori manji od 10mm) i makroadenome. U autopsijskom materijalu kod četvrtine populacije postoje incidentalni i asimptomatski mikroadenomi. Na T1 sekvencama NMR adenomi hipofize su hipointenzivnog signala, uz hiperintenzivni signal na T2 sekvencama kod oko 90% bolesnika. Kod 10% bolesnika lezije su izointenzne, bez pojačanja signala nakon primene kontrasta (posebno kod bolesnika sa Kušingovom bolešću). Intravenska primena gadolinijumskog kontrasta povećava senzitivnost NMR za PRL i ACTH sekretujuće mikroadenome. Adenomi hipofize mogu biti i delom cistični, nekrotični, kada su hipointenzivnog signala. Glavna diferencijalna dijagnoza je meningeom dijafragme.

#### **KRANIFARINGEOM**

Kraniofaringeom je tumor porekla epitelijalnih ostataka Ratkeovog spaga, uglavnom lokalizovan supraselarno, gde može da dovede do hidrocefalusa. Dostize velike dimenzije i kalcifikovan je. Drugi je po učestalosti tumor ove regije, posle hipofiznih adenoma. Delom može da bude solidan, delom cističan.

### **OSTALA PATOLOGIJA HIPOTALAMO/HIPOFIZNE REGIJE**

**Cista Ratkeovog špaga:** Ove ciste imaju slično poreklo kao i kraniofaringeom. U 6% su kalcifikovane.

**Meningeom:** Oko 10% meningeoma javlja se u paraselarnoj regiji. Mogu da dostignu velike dimenzije ali gotovo nikad ne dovode do hidrocefalusa.

**Hijzmatiski/hipotalamusni gliom:** Tumori lokalizovani u predelu optičke hijazme i hipotalamusa česti su u dečjem uzrastu. Brzo rastu i mogu dostići velike dimenzije u trenutku dijagnostikovanja. Rano dovode do poremećaja vida.

**Germinom:** Najčešća lokalizacija germinoma je pinealna regija, ali je oko 20% lokalizovano u supraselarnoj regiji. Mogu da metaastaziraju kroz subarahnoidalni prostor.

**Arahnoidalna cista:** lokalizovana je u predelu supraselarne cisterne. Uglavnom je bez simptomatologije, dostize velike dimenzije i dovodi do hidrocefalusa.

## Vaskularne i ishemijske lezije

### ANEURIZME

Aneurizme poreklom unutrašnje karotidne arterije mogu da dostignu velike dimenzije i da imitiraju tumorsko tkivo. Gigantske aneurizme su veće od 25mm. Najveća incidenca aneurizmi je u 50-tim godinama zivota i čine oko 5% svih aneurizmi. One poreklom unutar kavernoznog sinusa dovode do erozije kosti i protežu se unutar hipofizne jame. Mnoge aneurizme su delom trombozirane.

### HIPOFIZNA APOPLEKSIJA

Pojava jake glavobolje, hipotenzije i gubitka vida nastalih usled hemoragijske nekroze hipofiznog tkiva je retko stanje. Precipitirajući faktori su trudnoća, povećan intrakranijalni pritisak, zračenje, trauma i dijabetes. Incidenca je manja od 10% hipofiznih adenoma. Asimetrični oblik i velika hipofizna jama ukazuju na makroadenom hipofize.

### PRAZNO TURSKO SEDLO (EMPTY SELLA)

Usled nedovoljne kompetentnosti dijagfragme sele, dolazi do hernijacije subarahnoidalnog prostora u hipofiznu jamu, uz prisustvo likvora u toj regiji. Incidenca ovog stanja se procenjuje u rasponu od 5% do 58%. Smatra se da je realna incidenca 20%. Hipofizni stalak se proteže nanize u selu ispred dorzuma sele, dok se hipofizno tkivo nalazi ispod. Diferencijalno-dijagnostički u obzir dolazi cistični hipofizni tumor. Uglavnom ne dolazi do hernijacije hijazme.

### NEDOSTATAK SEKRECIJE HR

Deca sa nedostatkom sekrecije HR mogu da imaju normalni izgled hipofize, ali se češće nalaze radiološki dokazi hormonske disfunkcije na CT-u i NMR-u. postoje dve glavne forme, parcijalna i kompletna. Kod bolesnika sa parcijalnim nedostatkom HR, sela ima normalan oblik ili je nesto manja, uz smanjen volumen hipofiznog tkiva. Postoji normalan hipofizni stalak i pojačan signal neurohipofize. Kod bolesnika sa potpunim nedostatkom HR i nedostatkom drugih tropnih hormona hipofize, sela je manja i rezidualno hipofizno tkivo je veoma malo. Hipofizni stalak je takođe mali i nekada se i ne identifikuje.

## LITERATURA

1. Bowers CY, Reynolds GA, Durham D, Barrera CM, Pezzoli SS, Thorner MO. Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH release in normal men and act synergistically with GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 975-982, 1990.
2. Casanueva FF. Diagnosis of growth hormone deficiency in adulthood. *Eur J Endocrinol*, 135, 168-170, 1996.

3. Hoffman DM, Nguyen TV, O Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet*, 343, 1064-1068, 1994.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3790381, 1998.
5. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, Obradovic S, Dieguez C, Casanueva FF. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet*, 356, 1137-1142, 2000.
6. Popovic V, Pekic S, Doknic M, Micic D, Damjanovic S, Zarkovic M, Aimaretti G, Corneli G, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF. The effectiveness of arginine+GHRH test compared with GHRH+GHRP-6 test in diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Clin Endocrinol*, 59, 251-257, 2003.
7. Thorner MO, Bengtsson BA, HO Ky, Albersson-Wikland K, Christiansen JS, Faglia G, Irie M, Isaksson O, Jorgensen JO, Ranke M. The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 3097-3098, 1995.

## OBOLJENJA ŠTITASTE ŽLEZDE

*Milan Petakov, Biljana Beleslin, Slavica Ćirić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## DISEASES OF THE THYROID GLAND

*Milan Petakov, Biljana Beleslin, Slavica Ćirić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia  
13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Poremećaji funkcije štitaste žlezde podrazumevaju hipertireozu i hipotireozu, koji su česti poremećaji, povremeno ozbiljni, često se klinički previde, lako se dijagnostikuju odgovarajućim laboratorijskim testovima, i moguće ih je odgovarajuće lečiti. Diferentovani i nediferentovani tireoidni tumori su relativno česti i potencijalno izlečivi (u slučajevima diferentovanih tumora) ukoliko se rano postavi dijagnoza kod otkrivenih tireoidnih nodusa. Ovde su prikazani klinički algoritmovi koji se koriste kod ovih stanja.

**Cljučne reči:** štitasta žlezda, hipertireoza, hipotireoza, tumori, lečenje.

### ABSTRACT

Thyroid gland dysfunction comprises hyperthyroidism and hypothyroidism, which are common, potentially serious, often clinically overlooked, readily diagnosed by appropriate laboratory testing, and eminently treatable diseases. Differentiated and undifferentiated thyroid tumours are relatively common, and potentially curable (in case of differentiated neoplasms) if diagnosed early in patients with thyroid nodular disease. Here we present clinical algorithms for managing patients with these conditions.

**Key words:** thyroid gland, hyperthyroidism, hypothyroidism, tumour, treatment.

### SKRAĆENICE

<b>T<sub>3</sub></b> – trijodotironin	<b>TBP</b> – tiroksin-vezujućii proteini
<b>T<sub>4</sub></b> – tetrajodotironin (tiroksin)	<b>FNA</b> – punkciona aspiraciona biopsija finom iglom
<b>FT<sub>3</sub></b> – slobodni trijodotironin	<b>US scan</b> – ultrazvučni sken
<b>FT<sub>4</sub></b> – slobodni tiroksin	<b>Ca</b> – kalcijum
<b>TSH</b> – tireostimulišući hormon (tireotropin)	<b>CT</b> – kompjuterizovana tomografija
<b>TRH</b> – tireotropin-oslobađajućii hormon	<b>MRI</b> – magnetna rezonanca
<b>hCG</b> – humani horionski gonadotropin	<b>RET</b> – receptorna tirozin-kinaza
<b>TPO</b> – tireoidna peroksidaza	<b>MEN 1</b> – multipla endokrina neoplazija tip 1
<b>TG</b> – tireoglobulin	<b>MEN 2</b> – multipla endokrina neoplazija tip 2
<b>TRAb</b> – tireotropin receptorna stimulišuća antitela	

## HIPOTIREOZA (HIPOTIREOIDIZAM)

### Uvod

**Definicija:** Hipotireoza se definiše kao nedostatak tireoidnih hormona u ciljnim tkivima, bez obzira na uzrok tog nedostatka. Termin **primarna** hipotireoza podrazumeva smanjenu



sekreciju tireoidnih hormona zbog faktora koji pogađaju samu štitastu žlezdu. Smanjeno lučenje tireoidnih hormona od strane štitaste žlezde uzrokuje mehanizmom povratne sprege povećanu sekreciju TSH. Primarna hipotireoza je endemska u delovima sveta gde postoji deficit joda. Smanjena sekrecija tireoidnih hormona može biti posledica nedovoljne stimulacije štitaste žlezde od strane TSH usled direktnog dejstva određenih faktora na hipofizu (**sekundarna** hipotireoza), ili indirektno kao posledica faktora koji remete produkciju i sekreciju hipotalamusnog TRH (**tercijarna** hipotireoza). U kliničkoj praksi nije moguće uvek odvojiti sekundarnu od tercijarne hipotireoze, te se posledično oba oblika nazivaju **centralna** hipotireoza. Centralna hipotireoza je veoma retka, i njena prevalencija u opštoj populaciji je 0.005%. U retkim slučajevima, simptomi i znaci nedostatka tireoidnih hormona su uzrokovani nesposobnošću tkiva da odgovore na dejstvo tireoidnih hormona usled mutacija u nuklearnom tireoidnom receptoru. Ovo stanje je poznato kao **rezistencija na tireoidne hormone**, i karakteriše se povećanom sekrecijom tireoidnih hormona u pokušaju tela da nadvlada rezistenciju na tireoidne hormone. Rezistencija na tireoidne hormone je redak uzrok hipotireoze, i u celom svetu je zabeleženo oko hiljadu slučajeva. Kada su koncentracije TSH povećane, a tireoidnih hormona normalne, govori se o **subkliničkoj** hipotireozu. Naročito je velika prevalencija subkliničke hipotireoze i prisustva tireoidnih antimikrozomalnih antitela, i to dominantno kod osoba ženskog pola.

Najčešći uzrok hipotireoze je destrukcija štitaste žlezde autoimunim zapaljenskim procesom (tireoiditis) ili prekomernom ablacijom tj. uništenjem žlezde u toku terapije hipertireoze (terapijska doza radioaktivnog joda ili operativno lečenje). Takođe, primarna hipotireoza može biti posledica i nedovoljne sinteze hormona uzrokovane naslednim defektima u biosintezi tireoidnih hormona, nedovoljnim snabdevanjem joda, ili inhibicijom hormonske sinteze od strane različitih lekova i hemikalija. U takvim slučajevima hipotireoza je tipično udružena sa uvećanjem štitaste žlezde (**strumogena** hipotireoza).

Hipotireoza ima širok spektar kliničkog ispoljavanja u rasponu od blagih slučajeva u kojima su prisutne samo biohemijske nenormalnosti bez tipičnih kliničkih simptoma i znakova, pa do veoma teških slučajeva poznatih kao **miksedem**, u kojima postoji opasnost da pacijent pređe u stanje koje ugrožava život a poznato je kao **miksedemska koma**. Miksedemska koma je retko stanje koje može ugroziti život pacijenta, i ovaj oblik predstavlja dekompenzovanu dugotrajnu, tešku, nelečenu hipotireozu u kojoj adaptivni mehanizmi ne uspevaju da održe homeostazu. Treba napomenuti da većina pacijenata nije komatozna. Tri ključne manifestacije miksedemske kome su:

- poremećeno mentalno stanje koje ne mora obavezno biti koma,
- poremećena termoregulacija (hipotermija),
- precipitirajući faktor (infekcija, izlaganje hladnoći, trauma, moždani udar, srčana insuficijencija, gastrointestinalno krvavljenje, ili lekovi kao što su diuretici, sedativi ili analgetici).

## Dijagnoza

Najbolji pojedinačni test koji može potvrditi ili odbaciti dijagnozu primarne hipotireoze je merenje serumskog tireostimulišućeg hormona (TSH). Kliničko ispitivanje pacijenata

koji su pod sumnjom na hipotireozu počinje pregledom koji omogućava dijagnozu u teškim slučajevima, ali u velikoj većini slučajeva neophodna je biohemijska potvrda dijagnoze obzirom na blagu kliničku sliku.

Klasična kombinacija smanjenih serumskih koncentracija tireoidnih hormona i povećane koncentracije TSH potvrđuje dijagnozu primarne hipotireoze. Povećana koncentracija TSH u serumu u prisustvu normalnih koncentracija tireoidnih hormona ukazuje na subkliničku hipotireozu, ali se nekada može naći u netireoidnim bolestima. Dijagnoza centralne hipotireoze se postavlja na osnovu smanjenog TSH kao i smanjenih koncentracija tireoidnih hormona u serumu, ali se ova kombinacija laboratorijskih nalaza može naći i kod teških netireoidnih bolesti, nakon nedavno otpočetog lečenja hipertireoze (radioaktivni jod, operativno lečenje, antitireoidni lekovi), kao i nakon nedavnog prekida prekomerne primene antitireoidnih lekova. Povećana serumska antitela protiv tireoidne peroksidaze (antimikrozomalna) ukazuju na autoimunu genezu bolesti.

## Dijagnostički postupci

### BIOHEMIJSKO TESTIRANJE

Dijagnoza hipotireoze kao i njena diferencijalna dijagnoza mora biti biohemijski potvrđena odgovarajućim laboratorijskim nalazom.

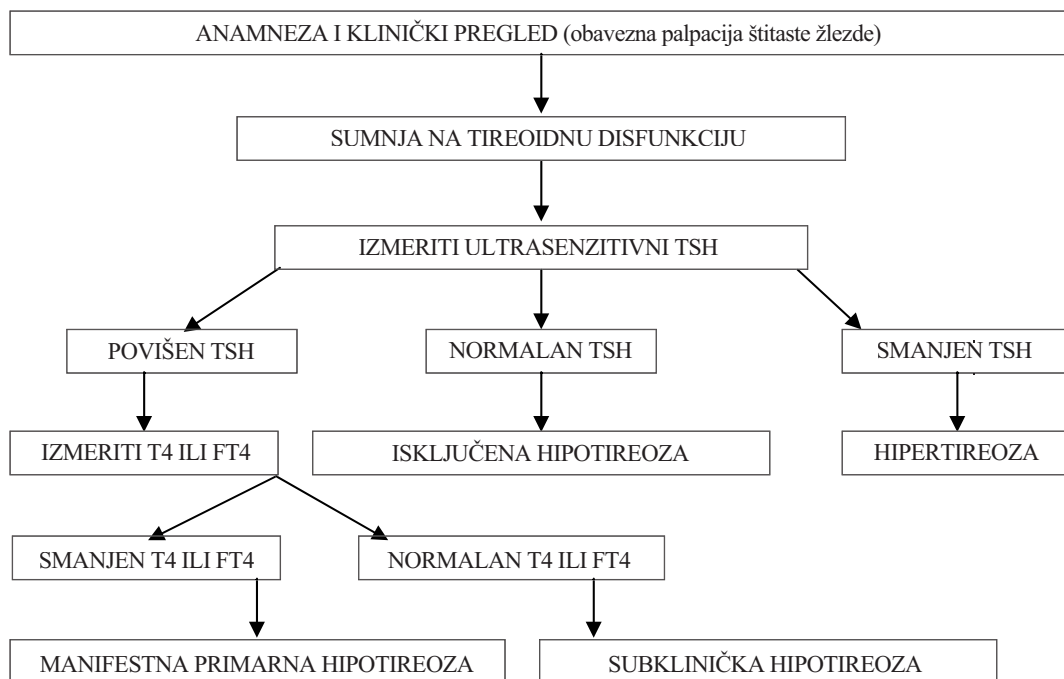
- **Merenje koncentracije serumskog TSH** (najsenzitivnija analiza je merenje **ultrasenzitivnog TSH** tj. TSH III generacije koji omogućava postavljanje dijagnoze i subkliničke primarne hipotireoze).
- **Merenje serumskih koncentracija tiroksina ili trijodotironina ili njihovih slobodnih frakcija** ( $FT_4$  i  $FT_3$ ).
- **Merenje titra antimikrozomalnih antitela (antitela uperenih protiv tireoidne peroksidaze)** u serumu potvrđuje autoimunu etiologiju primarne hipotireoze. No merenje antitela nije neophodno za potvrdu dijagnoze već ima samo akademski značaj.

Merenje serumskog TSH je najbolji pojedinačni test za isključivanje ili potvrdu primarne hipotireoze. Hipotireoza se isključuje kada je TSH smanjen u prisustvu normalnih ili povišenih tireoidnih hormona. Ovakva kombinacija rezultata ukazuje na izraženu ili subkliničku tireotoksikozu u zavisnosti od koncentracije tireoidnih hormona. Pored merenja TSH dovoljno je izmeriti samo tiroksin ili njegovu slobodnu frakciju radi potvrde dijagnoze klinički manifestne primarne hipotireoze, jer normalan tiroksin ili njegova slobodna frakcija potvrđuje dijagnozu subkliničke hipotireoze. Nalaz normalnog TSH u prisustvu smanjenog tiroksina i/ili trijodotironina može se videti kod netireoidnih bolesti a veoma retko u situacijama naslednog sindroma smanjenog TBG u serumu („low TBG” sindrom), pri čemu dijagnozu ovih sindroma potvrđuje normalna koncentracija slobodnih frakcija tireoidnih hormona u serumu.

Centralna hipotireoza se može ustanoviti na osnovu nalaza snižene koncentracije i serumskog TSH i tireoidnih hormona (tiroksina ili trijodotironina). Međutim, ovaj nalaz se može videti i u sledećim situacijama:

- kod nekih netireoidnih bolesti,
- nakon nedavno sprovedenog lečenja hipertireoze (antitireoidni lekovi, hirurška ablacija žlezde i terapija radioaktivnim jodom),
- ili nakon nedavnog prekida prekomerne primene tireoidnih hormona u svrhu supstitucije.

#### KLINIČKI ALGORITAM



#### TIREOTOKSIKOZA

Tireotoksikoza je patološki sindrom u kojem su tkiva izložena prekomernoj količini cirkulišućih tireoidnih hormona. Deset puta je češća u žena nego u muškaraca. Prevalenca je oko 2% u ženskoj populaciji. Može nastati na različite načine (tabela 1.) Važno je utvrditi specifičnu dijagnozu jer od nje zavisi izbor terapije.

Termin hipertireoidizam koristi se za obolenja u kojima tireoidna žlezda stvara i sekretuje povećanu količinu hormona.

**Tabela 1** Klasifikacija tireotoksikose

Poremećaji vezani za hiperfunkciju štitaste žlezde	
Povećana tireoidna stimulacija	Graves-ovo obolenje, Hashitoxicosa
	Pituitarni adenom
	Sindrom pituitarne rezistencije
	Trofoblastni tumor (hCG)

Nastavak **Tabele 1.** na strani 36

Tireoidni nodusi sa autonomnom funkcijom	Solitaran toksični nodus, toksična multinodularna struma Vrlo retko, tireoidni karcinom
Poremećaji nevezani za hiperfunkciju štitaste žlezde	
Tireoidna inflamacija	„Nemi” postpartusni tireoiditis, Subakutni (de Quervain) tireoiditis Tireoiditis izazvan lekovima (Amiodaron, alfa interferon)
Egzogeni tireoidni hormoni	Predoziranje tireoidnim hormonima Tireotoksicosis factitia (upotreba tiroksina za netireoidna obolenja)
Ektopično tireoidno tkivo	Metastaze tireoidnog karcinoma Struma ovarii (teratom sa funkcionalnim tireoidnim tkivom)

## Kliničke manifestacije

### SIMPTOMI

- hiperaktivnost, razdražljivost, insomnia
- nepodnošenje vrućine, pojačano znojenje
- palpitacije
- slabost, zamaranje, dispneja
- gubitak na težini uprkos dobrom ili povećanom apetitu
- svrab
- učestalo crevno pražnjenje
- oligomenoreja, amenoreja, gubitak libida

### ZNACI

- sinusna tahikardija, fibrilacija pretkomora
- fini tremor, hiperkinezija, hiperrefleksija
- topla, vlažna koža
- palmarni eritem, oniholiza
- gubitak kose
- mišićna slabost i propadanje
- srčana insuficijencija, horea, periodična paraliza, psihoza (retko)
- struma
- oftalmopatija (egzoftalmus, oftalmoplegija, periorbitalni edemi, optička neuropatija, keratitis)
- pretibijalni miksedom, limfoidna hiperplazija

Obolenja udružena sa Graves-ovim obolenjem

- diabetes mellitus tip 1
- Addison-ovo obolenje
- vitiligo

- perniciozna anemija
- alopecija areata
- miastenia gravis
- celijakija
- druga autoimuna obolenja udružena sa HLA-DR3 haplotipom.

### Tipovi tireotoksikoze

Tireotoksikoza može biti manifestna ili subklinička. Manifesta tireotoksikoza obično se karakteriše niskim TSH i povišenim T4, T3. Postoje dve retke varijante ovog oboljenja:

- T3-tireotoksikoza-nizak TSH, visok T3, ali normalan T4 (u regionu sa graničnim unosom joda, početna faza tireotoksikoze, najčeće u Graves-ovom oboljenju i toksičnom adenomu)
- T4-tireotoksikoza-nizak TSH, visok T4, normalan T3 (u regiji sa povećanim unosom joda, tireotoksikosa udružena sa netireoidnim oboljenjima, amiodaronom izazvana tireotoksikoza)

Veoma redak uzrok tireotoksikoze je TSH-sekretujuć adenom hipofize i parcijalna (pituitarna) rezistencija na tireoidne hormone. Ti pacijenti imaju povišen ili normalan TSH i povišen FT4 i T3.

Subklinička tireotoksikoza se definiše kao snižena koncentracija TSH uz normalne vrednosti FT4 i T3 u asimptomatske i oligosimptomatske osobe.

Ova kombinacija viđa se još u:

1. sekundarnoj hipotireozii
2. prvom trimestru trudnoće
3. netireoidnim oboljenjima
4. oporavak od hipertireoze.

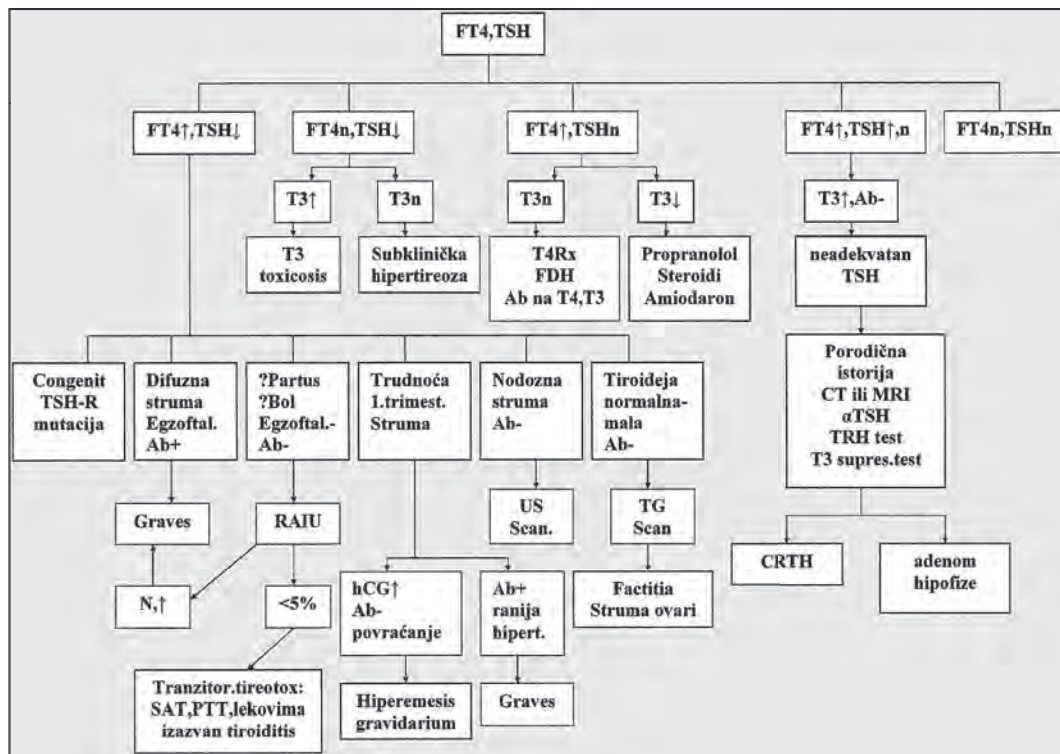
### Ispitivanje

#### OSNOVNO ISPITIVANJE

- FT4, TSH
- krvna slika, Ca, alkalna fosfataza, hepatogram, elektroliti
- Ekg

#### DOPUNSKO ISPITIVANJE

- U suspektnoj T3- toksikozi, FT4n, TSH↓: T3↑
- U suspektnom tireoiditisu (neg egzofthalmus, bolna žlezda, postpartalno, lekovi): test fiksacije, TPO antitela, TG, SE
- Nodozna struma: scintigrafija i ultrasonografija žlezde
- Hyperemesis gravidarum, trofoblastni tumori, horiokarcinom testisa:  $\beta$ hCG
- Struma ovarii i metastaze folikularnog karcinoma: scintigrafija celog tela, TG
- Tireotoksikosis factitia: TG
- Nesupresibilni TSH (adenom hipofize, centralna rezistencija na tireoidne hormone): T3, TPOAt,  $\alpha$ TSH, TRH test, T3-supresioni test, CT ili MRI hipofize



Slika 1 Algoritam za dijagnozu tireotoksikoze

### Dijagnostička procedura

Mogućnost senzitivnog i pouzdanog esaja za određivanje TSH i FT4 u serumu učinilo je laboratorijsku dijagnozu hipertireoze jednostavnom. Većina pacijenata ima povišen FT4 i nemerljiv TSH. Da bi se izbegle dijagnostičke poteškoće zbog TBP-a određuje se slobodni a ne totalni tiroksin. Merenje TSH u serumu predstavlja najefikasniji pojedinačni skrining test. Ako su vrednosti normalne, pacijent verovatno nema hipertireozu. S obzirom na ograničenja koja postoje za primenu ovog testa (TSH-hipertireoza, centralna hipotireoza, trudnoća, netireoidna obolenja) i nemogućnosti da se samo ovim testom odredi stepen biohemijske hipertireoze, kao inicijalni testovi najčešće se koriste oba hormona, i FT4 i TSH. Važno je prepoznati klinička stanja i okolnosti u kojim funkcionalni testovi mogu biti pogrešno interpretirani (Tabela 2).

Tabela 2. Uzroci nesklada FT4/TSH

TSH	FT4	Verovatni razlozi	Postupak
↓	N ili ↓	1. subklinička hipertireoza 2. T-3 toxicosa	1. Autonomna funkcionalna struma 2. Odrediti T3

Nastavak Tabele 1. na strani 39

TSH	FT4	Verovatni razlozi	Postupak
N	↑	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Česta u terapiji sa L-T4</li> <li>2. Patološki vezujući proteini (FDH)</li> <li>3. Interferon. At (T4Ab, RF)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Očekivano veći T4 u supstitucionoj TH.</li> <li>2&amp;3 Proveriti FT4 metodom ultrafiltracija, ekvilib.dijalize.</li> </ol>
↓	N	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neravnoteža (prva 2-3 meseca terapije hipertireoze)</li> <li>2. Lekovi-dopamin,kortikosteroidi</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koristiti FT4,FT3 za rano praćenje efekta th.hipertireoze.</li> </ol>
N ili↑	↑	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TSH sekretujući adenom hipofize</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proveri TSH drugom metodom</li> <li>2. TRH stimul. ili T3 –supresioni test</li> <li>3. α-TSH</li> <li>4. NMR hipofize</li> </ol>

Tri-jodotironin (T3) se u većini kliničkih laboratorija ne koristi za rutinsku dijagnozu hipertireoze, jer samo 1% pacijenata ima normalan FT4 a povećan T3 u serumu. Koristan je za dijagnozu kompleksne ili neuobičajene prezentacije hipertireoze i nekih retkih stanja.

TRH – stimulacioni test se retko koristi u dijagnozi primarnih tireoidnih obolenja, zamenjen je senzitivnim TSH. Njegova upotreba je ograničena u diferencijalnoj dijagnozi nesupresibilnog TSH.

TRAb (TSH-receptorna antitela) se potencijalno koriste za diferencijaciju Graves-ovog obolenja od drugih oblika tireotoksikoze kada se ta razlika ne može napraviti klinički; diferencijalnoj dijagnozi egzoftalmusa u pacijenata sa normalnim tireoidnim testovima; procenu remisije Gravesovog obolenja; procenu razvoja neonatalne hipertireoze.

TPOAb su povećana u Graves-ovom obolenju, amiodaronom, alfa-interferonom izazvanoj tireotoksikozi i postpartalnom tiroiditisu.

Test fiksacije radioaktivnog joda je veoma koristan u razlikovanju Graves-ovog obolenja (povećano vezivanje) od bezbolnog ili postpartalnog tiroiditisa (sniženo vezivanje). Ovaj test se koristi i u određivanju doze <sup>131</sup>I za terapiju hipertireoze.

Kombinacija konvencionalne ultrasonografije i CFDS koristi se u ispitivanju hipertireoidnih pacijenata jer se primenom ove tehničke procedure može lako razdvojiti nodularna varijanta Graves-ovog obolenja od ne-autoimune forme multinodularne strume kao destruktivni tiroiditis od hipertireoze u toku terapije amiodaronom .

Za praćenje efekta tireosupresivne terapije koristi se FT4, FT3 do uspostavljanja stabilnog stanja, a zatim TSH.

## TIREOIDNI NODUSI

Tireoidni nodusi se često nalaze u kliničkoj praksi. Prevalenca iznosi oko 4% u opštoj populaciji dok je u izdvojenoj populaciji žena preko 6% i povećava se sa godinama. Većina ovih nodusa, u odraslih čak 95%, su benigni. Razlikovanje benignih od malignih nodusa predstavlja prioritet u evaluaciji nodusa, i u tu svrhu se koriste sledeći postupci: uzimanje detaljne anamneze, fizikalni pregled, laboratorijska i vizualizaciona ispitivanja i kao najvažnije tireoidna aspiracija tankom iglom.

## Anamnestički i fizikalni nalaz

Faktori udruženi sa povećanim rizikom od tireoidnih karcinoma su:

- uzrast, < 20 ili > 60 godina,
- veličina nodusa, prečnik > 2cm,
- regionalna adenopatija,
- prisustvo udaljenih metastaza,
- zračenje glave i vrata,
- grub, hrapav glas, otežano gutanje i nedostatak vazduha,
- nagli porast nodusa,
- pozitivna porodična anamneza za papilarni tireoidni karcinom, medularni karcinom ili MEN 2.

Fizikalnim pregledom na tireoidni malignitet ukazuje tvrda konzistencija nodula, fiksiranost za okolna tkiva, neravna ivica i regionalna adenopatija.

## Vizualizacione tehnike

### ULTRAZVUK

Ne postoje precizni ultrazvučni kriterijumi za prirodu nodusa. Uobičajeni stav je da solidni, hipoehogeni nodusi, prisustvo kalcifikacija, neravna ivica i odsustvo haloa ukazuje na malignitet dok homogene, hiperehogene promene uglavnom imaju benignu prirodu. Međutim, znatno preklapanje ultrazvučnih nalaza ograničava njihovu praktičnu vrednost. UZ pregled je koristan u identifikaciji, a zatim i sprovođenju FNA kod malih hipoehogenih nepalpabilnih nodusa, kao i za praćenje veličine kod teže palpabilnih nodusa. Velike cistične lezije se mogu tretirati aspiracijom tečnosti i injekcijom etanola što se optimalno sprovodi pod UZ nadzorom.

*CT i NMR* pregledi nemaju prednosti u odnosu na UZ.

### SCINTIGRAFIJA SA <sup>131</sup>I, <sup>123</sup>I ILI <sup>99m</sup>Tc

Većina tireoidnih karcinoma nema sposobnost vezivanja izotopa i scintigrafski se prikazuju kao hladni nodusi. Takođe, veliki broj benignih nodusa ne koncentriše jod te se i oni prezentuju kao hladni nodusi. Nadalje, nisu svi nodusi sa normalnim ili blago povišenim preuzimanjem <sup>99m</sup>Tc benigni što čini da tireoidna scintigrafija ima malu vrednost u dijagnostici maligniteta. Indikacije su usmerene više ka problemu tireotoksikoze i mogućem prisustvu toksičnog adenoma koji se karakteriše značajno povećanim vezivanjem nodusa i značajno suprimovanim ili odsutnim vezivanjem preostalog tireoidnog tkiva. Indikacije obuhvataju i ispitivanje ektopičnog tkiva i detekciju metastaza koje potiču iz karcinoma tireoidnih ćelija.

### TIREOIDNA ASPIRACIJA TANKOM IGLOM (FNA)

FNA se preporučuje kao inicijalni dijagnostički test. Svi solitarni nodusi kao i dominantni nodusi veličine od 1cm u prečniku predstavljaju indikaciju za sprovođenje FNA. Senzitivnost i specifičnost ove metode je 90%



Savetuje se da se aspirin i drugi agensi koji utiču na koagulaciju ukinu nekoliko dana ranije. FNA se izvodi sa iglom 22-25 gauga. Neki lekari koriste lokalni anestetik (lidokain 1%). Preporučuje se minimum 2, a najčešće 3 aspiracije u različitim delovima nodusa. Fiksacija se sprovodi odmah sa Papanikolau fiksativom. Adekvatan uzorak sadrži najmanje 6 dobro definisanih ćelijskih grupa u kojima se nalazi najmanje po 20 ćelija.

Učestalost lažno negativnih FNA izveštaja zavisi od veštine lekara i iskustva citopatoologa i oni su ređi od 2%. FNA se lako izvodi, dobro podnosi, a komplikacije su veoma retke i blage tako da se, ako je potrebno, može lako ponavljati. Ovom tehnikom mogu se otkriti koloidni nodusi, tireoiditis, papilarni, medularni, anaplastični, čak i sekundarni karcinomi i limfomi. FNA ne može da napravi razliku između benignih folikulskih adenoma i folikulskih karcinoma, te je evaluacija folikulskih promena osnovno ograničenje FNA.

FNA pomoću UZ je indikovana za noduse manje od 1,5cm, cistične promene da se obezbedi uzimanje uzorka iz solidnog dela, posteriorne ili visoko substernalne noduse kao i noduse veće od 1cm ako je otežana palpacija (kod gojaznih, krupnih pacijenata sa izraženom muskulaturom vrata). Punkcija dominantnog nodusa u polinodoznoj strumi takođe bi trebalo da se izvodi koristeći UZ.

### Laboratorijske analize

Laboratorijsko ispitivanje obuhvata merenje slobodnog tiroksina, TSH, antitiroidnih antitela, kalcitonina i tireoglobulina. Većina pacijenata sa solitarnim nodusom je eutiroidna, kao i skoro svi pacijenti sa malignim nodusom. Pozitivan titar antitireoidnih antitela je nespecifičan nalaz i povećava sumnju na zapaljenska oboljenja mada se može naći i u malignim oboljenjima štitaste žlezde.

### KALCITONIN

Bazalne vrednosti kalcitonina (CT) predstavljaju marker za dijagnozu medularnog karcinoma (MTC). Normalna, zdrava kontrola i 90% pacijenata sa tireoidnim abnormalnostima izuzev MTC imaju vrednosti CT nižu od 10ng/l. Pacijenti sa mikro i makroformama MTC (sporadična ili familijarna forma) imaju povišen nivo CT koji korelira sa tumorskom masom. Hiperplazija C ćelija (HCC) je najraniji histološki nalaz pre nastanka mikrokarcinoma kod pacijenata sa MEN2. HCC nastaje ubrzo posle rođenja i u tom stadijumu oboljenja bazalne vrednosti CT mogu biti normalne. Normalne vrednosti CT prema tome ne isključuju postojanje patološke promene CT u najranijim stadijumima.

Osim u MTC i neuroendokrinim tumorima povišene vrednosti CT mogu postojati u autoimunim tireoidnim bolestima (M.Graves i Hashimoto tireoiditis) i netireoidnim stanjima kao što su bubrežna insuficijencija, hiperkalcemija i hipergastrinemija, akutne zapaljenske bolesti pluća i septična stanja.

Provokativni testovi se koriste:

- da potvrde dijagnozu MTC preoperativno kada su bazalne vrednosti CT samo blago povišene (manje od 100pg/ml),
- da otkriju oboljenje C ćelija kod RET pozitivnih nosioca gena,

- za preoperativno praćenje RET pozitivne dece,
- za postoperativno praćenje tumora kada genetsko ispitivanje nije moguće sprovesti.

#### PENTAGASTRINSKI STIMULACIONI TEST (PG):

Test se izvodi davanjem i.v. infuzije Pg (0,5mcg /kg telesne težine) tokom 5 sec. Spora infuzija ublažava neželjena dejstva (muka, povraćanje, crvenilo lica) i poboljšava podnošljivost testa. Uzorci krvi se uzimaju bazalno i 1, 2, 5, a nekad i 10 minuta po započinjanju infuzije. Pg stimulusani skok kalcitonina je manji od 10 ng/ℓ u 80% zdrave, odrasle populacije, a ispod 30ng/ℓ u 95% opšte populacije. Vrednosti su nešto više kod muškaraca nego kod žena. Test je pozitivan za prisustvo MTC ako je odgovor CT veći od 100ng/ℓ. Kod osoba sa familijarnom mutacijom odgovornom za MEN 2 tipičan odgovor je skok CT između 30 i 100ng/ℓ i ukazuje na postojanje HCC ili mikrokarcinoma.

#### KALCIJUMSKI STIMULACIONI TEST:

Ovaj test se sastoji iz davanja 2,5mg/kg kalcijum glukonata i.v. tokom 30 sekundi. Uzorci krvi se uzimaju bazalno, a zatim u 1,2 i 5. minutu posle kalcijumske infuzije. Hiperplazija C ćelija je verovatna ukoliko vrednosti CT rastu preko 100ng/ℓ. Značajnija neželjena dejstva nisu registrovana osim blagog, prolaznog osećaja topline. Ovaj test je manje senzitivn od Pg testa za dijagnozu MTC.

#### POSTOPERATIVNO PRAĆENJE PACIJENATA SA MTC:

- Serumski CT i CEA se kontrolišu neposredno pre, a zatim tokom 6 meseci od operacije. Kod nekih pacijenata vrednosti CT sporo padaju. Prvo postoperativno kontrolisanje treba obaviti tek posle 2 nedelje.
- Prisustvo rest/recidiva MTC se isključuje samo ako su i bazalna i stimulisana penta-gastrinom ili kalcijumom vrednost CT nedetektibilne.

#### TIREOGLOBULIN

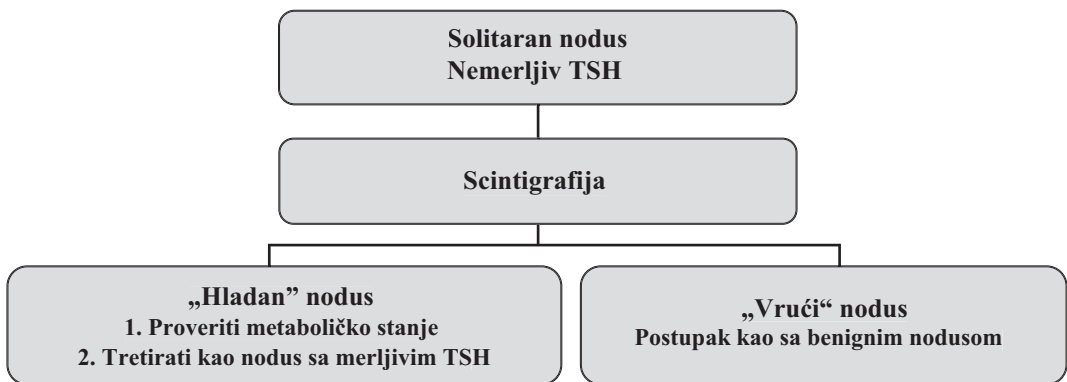
Tiroglobulin (Tg) je proteinski prekursor u sintezi tireoidnih hormona i detektibilan je u serumu većine normalnih osoba kada se koristi senzitivna metoda. Serumski Tg odražava: 1) prisustvo diferentovanog tireoidnog tkiva, 2) inflamaciju ili povredu tireoidne žlezde koja prouzrokuje oslobađanje Tg i 3) jačinu stimulacije TSH receptora (sa TSH, hCG ili TRAb). Povišene vrednosti Tg su nespecifičan pokazatelj tireoidne disfunkcije. Većina pacijenata sa povišenim Tg imaju benigna tireoidna stanja. Primarna upotreba Tg se odnosi na pacijente sa dijagnostikovanim diferentovanim tireoidnim karcinomom. Oko dve trećine ovih pacijenata ima povišen nivo serumskog Tg što potvrđuje tumorsku sposobnost sekrecije Tg i opravdava ispravnost upotrebe Tg kao postoperativnog tumorskog markera. Suprotno tome, kada preoperativne vrednosti Tg nisu povišene ne postoji podatak da je tumor sposoban da sekretuje Tg, vrednosti nedetektibilnog postoperativnog Tg su od manjeg značaja. Generalno, promene u Tg postoperativno odražavaju promene u masi tumora, pod uslovom da se konstantne vrednosti TSH održavaju sa L-T4 terapijom.

Vrednosti Tg tokom TSH stimulacije (endogenim TSH ili rekombinovanim humanim TSH (rhTSH)) je mnogo senzitivniji metod za detekciju rezidualnih ili metastatskih DTC nego merenje bazalnog Tg tokom supstitucije L-T4.

Merenje serumskog Tg može biti od koristi i za dijagnozu jatrogene tireotoksikoze za koju je karakteristično da ne dolazi do povećanja Tg, zatim za ispitivanje etiologije kongenitalnog hipotireoidizma otkrivenog neonatalnim skriningom i za procenu aktivnosti inflamatornih tireoiditisa

Referentne vrednosti za Tg trebalo bi određivati lokalno zbog uticaja unosa joda na koncentraciju serumskog Tg i u zemljama sa adekvatnim unosom joda one iznose: 3-40 mcg/ℓ (ng/ml) za TgAb – negativne eutiroidne osobe. U zemljama sa deficitom joda referentne vrednosti mogu biti povišene u zavisnosti od stepena deficita joda.

*Slika 1. Dijagnostički postupak sa solitarnim nodusom (TSH nemerljiv, FNA adekvatna)*



#### LITERATURA:

1. Janssen OE, Fischer MR, Scriba CP. Diseases of the thyroid. In: European manual of internal medicine, vol. 1, Urban&Fischer Verlag 2002, p96-7.
2. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National academy of clinical biochemistry 2002: 55-86.
3. Baloch Z, et al; Laboratory medicine practice guidelines.Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease.Thyroid.2003 Jan; 13 (1):3-126.
4. Cooper DS et al; Hyperthyroidism.Lancet.2003 Aug 9; 362 (9382):459-68.
5. Landenson PW et al.American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid disfunction.Arch.Intern.Med.2000; 160:1573-5.
6. DeGroot LJ et al.The Thyroid and Its Diseases. (www.thyroidmanager.org) 2002.
7. Boi, M et al.The usefulness of conventional and echo colour Doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres.European Journal of Endoc.2000; 143:339-346.

8. Maier CA. Thyroid nodules. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Baillier's Clinical endocrinology and metabolism* 2000; 14 (4):559-575.
9. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. U knjizi: *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth ed. Editori: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Saunders, Philadelphia 2003: 457-490.
10. B. Trbojević. Tiroidni nodusu i tumori. U knjizi: *Tiroidna žlezda*. Drugo izdanje. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998:377-460.

## KUŠINGOV SINDROM: DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

*Zorana Penezić, Svetlana Zorić, Milina Tančić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## CUSHING'S SYNDROME: DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*Zorana Penezić, Svetlana Zorić, Milina Tančić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia  
13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Cushingov sindrom (CS) je multisistemska bolest nastala kao posledica dejstva povišenih koncentracija kortikosteroida koji dovode do promena praktično svih organa i tkiva, najčešće u direktnoj proporciji sa trajanjem i stepenom hiperkorticismusa. Endogeni CS se deli na: ACTH zavisni CS koji obuhvata ACTH sekretujuću tumor hipofize i ektopičnu sekreciju ACTH/ CRH; i ACTH nezavisni CS koji obuhvata kortizol sekretujuće adenome i karcinome nadbubrežnih žlezda, kao i mikronodularnu i makronodularnu adrenalnu hiperplaziju. Pored navedenih postoje još uvek ne precizno klasifikovane varijante kao što su tumor intermedijernog lobusa; hipofizna hiperplazija; ciklični CS; preklinički i subklinički CS; i GIP zavisna hipersekrecija kortizola. Dijagnoza podrazumeva potvrdu postojanja autonomne endogene hipersekrecije kortizola i odvajanje od stanja hiperkortizolemije nezavisnih od CS. Biohemijska dijagnoza podrazumeva potvrdu postojanja: hronične prekomerne sekrecije kortizola, izostanak dnevnog ritma sekrecije kortizola i izostanak supresije egzogenim steroidima. Dijagnostički testovi su: određivanje slobodnog kortizola u urinu, određivanje dnevnog ritma sekrecije kortizola, test supresije dexamethasonom, LDDST/ CRH test, loperamidski test i test insulinske hipoglikemije. Dijagnoza CS mora biti postavljena pre započinjanja diferencijalno dijagnostičkih testova, u suprotnom ih je teško interpretirati. Diferencijalno dijagnostički testovi podrazumevaju određivanje nivoa ACTH; CRH stimulacioni test, test sa vazopresinom ili kombinacija; test supresije visokim dozama dexamethasona; metiraponski test; i bilateralno simultano uzimanje uzoraka iz petroznog sinusa.

**Ključne reči:** Cushingov sindrom, hiperkorticismus, dijagnostički testovi.

### ABSTRACT

Endogenous Cushing's syndrome (CS) is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive endogenous secretion of cortisol and hence excess circulating free cortisol, characterized by loss of the normal feedback mechanisms of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the normal circadian rhythm of cortisol secretion. The etiology of CS may be excessive ACTH secretion from the pituitary gland, ectopic ACTH secretion by nonpituitary tumor, or excessive autonomous secretion of cortisol from a hyperfunctioning adrenal adenoma or carcinoma. Other than this broad ACTH-dependent and ACTH-independent categories, the syndrome may be caused by ectopic CRH secretion, PPAD, MAH, ectopic action of GIP or catecholamines, and other adrenel-dependent processes associated with adrenocortical hyperfunction. The diagnosis of CS must be established before any attempt at differential diagnosis, and cardinal biochemical features are: excess endogenous cortisol secretion; loss of the normal feedback of HPA axis; and disturbance of the normal circadian rhythm of cortisol secretion. Biochemical diagnosis of CS includes: urinary free cortisol determination, low-dose dexamethasone testing, circadian rhythm assessment, insulin tolerance test, and LDDST/CRH test. Differential diagnosis of CS includes: plasma ACTH level determination, high dose dexamethasone testing, metyrapone testing, testing with CRH, testing with vasopresin or combination, and finally, bilateral simultaneous petrosal sinus sampling with CRH stimulation.

**Key words:** Cushing's syndrome, hypercorticismus, diagnostic tests.

### SKRAĆENICE:

**ACTH** – adrenokortikotropni hormon  
**CBG** – kortizol-vezujući globulin  
**CRH** – kortikotropni oslobađajući hormon  
**DST** – deksametazon supresioni test  
**HDDST** – visokodozni deksametazon supresioni test  
**ITT** – test insulinske hipoglikemije

**LDDST** – niskodozni deksametazon supresioni test  
**MAH** – makronodularna adrenalna hiperplazija  
**PPNAD** – primarna pigmentna nodularna adrenalna displazija  
**17-OHKS** – 17 hidrosikortikosteroidi  
**17-KS** – 17 ketosteroidi  
**UFC** – slobodni kortizol u urinu

Cushingov sindrom (CS) je multisistemska bolest nastala kao posledica dejstva povišenih koncentracija kortikosteroida koji dovode do promena praktično svih organa i tkiva, najčešće u direktnoj proporciji sa trajanjem i stepenom hiperkorticizma.

Endogeni CS se deli na dve osnovne kategorije:

**I** – ACTH zavisni CS (približno 80%)

1. Morbus Cushing (MC),
2. Ektopična sekrecija ACTH/ CRH (oko 15%, / <1%)

**II** – ACTH nezavisni CS (približno 20%)

1. adenom nadbubrežnih žlezda 9%,
2. karcinom nadbubrežnih žlezda 8%,
3. mikronodularna adrenalna hiperplazija ili PPNAD (1%),
4. makronodularna adrenalna hiperplazija (MAH) (<1%-40%)

Pored navedenih postoje nove, još uvek ne precizno klasifikovane varijante CS, a to su: tumor intermedijernog lobusa (bromokriptin responderi); hipofizna hiperplazija- hipotalamusi CS; ciklični CS; preklinički i subklinički CS; i GIP zavisna hipersekrecija kortizola.

Incidenca CS je 13 (5 do 25) obolelih na milion stanovnika za godinu dana. Češće se javlja kod žena, odnos polova je 6-8:1. Danas je povećana učestalost egzogenog hiperkorticizma zbog široke terapijske primene glukokortikoida, ACTH i androgena.

## KLINIČKA PREZENTACIJA CS

Klinička slika CS obuhvata skup simptoma i znakova prema njihovoj učestalosti, ali ni jedan od njih ponaosob nije uvek prisutan ili patognomoničan.

- centripetalna gojaznost (79-97%)
- pletora (50-94%)
- slabost, proksimalna miopatija (29-90%)
- intolerancija/ diabetes mellitus (39-90%)
- arterijska hipertenzija (74-87%)
- psihičke izmene (31-86%)
- pojava hematoma (23-84%)
- hirzutizam (64-81%)
- oligomenoreja/ amenoreja/ impotencija (55-80%)
- akne, masna koža (26-80%)
- strije (51-71%)

- edem oko skočnog zgloba (28-60%)
- bolovi u leđima, patološke frakture (40-50%)
- polidipsija, poliurija (25-44%)
- kalkuloza bubrega (15-19%)
- hiperpigmentacija (4-16%)
- glavobolja (0-47%)
- pitiriasis versicolor (0-30%)
- abdominalni bolovi (0-21%)

### Specifični problemi:

- Karcinomi nadbubrega karakterišu se kratkom anamnezom, izraženom virilizacijom, a znaci CS mogu biti odsutni. Hipertenzija i hipokalemija su česti zbog visokih koncentracija kortizola i njegovih prekursora. Moguća je i prezentacija simptomima kompresije ili invazije.
- Ektopični CS češće se javlja kod muškaraca, u odnosu 3:1, karakteriše se kratkom anamnezom, hipokalemijom i pojavom tamne pigmentacije.
- Kod PPNAD nisu svi slučajevi imali i manifestnu sliku CS. U oko polovine bolest se javila sporadično u mlađih od 30 godina, a u drugoj polovini kao autozomno dominantno oboljenje udruženo sa pigmentnim nevusima, mixomima, pituitarnim adenomima i drugim tumorima.
- MAH klinički odgovara slici i pituitarnih i adrenalnih adenoma, ali je obično anamneza duža. Iz za sada nepoznatih razloga izraženija je inače prisutna ostoporoza.

### DIJAGNOZA CS

Dijagnoza CS podrazumeva potvrdu postojanja autonomne endogene hipersekrecije kortizola i odvajanje od stanja koja dovode do hiperkortizolemije nezavisno od CS. Ta stanja su:

- *Fizički stres* (operacija, trauma; hronično vežbanje; malnutricija).
- *Mentalni stres* ili *psihijatrijski poremećaj* (hospitalizacija; zloupotreba droge i alkohola i apstinencija; hronična depresija; panični poremećaji; anorexia nervosa).
- *Metabolički poremećaji* (hipotalamusna amenoreja; povišen CBG, trudnoća, terapija estrogenima, hipertiroidizam; rezistencija na glukokortikoide; diabetis mellitus).

### Biohemijska dijagnoza hiperkortizizma podrazumeva potvrdu postojanja:

1. Hronične prekomerne sekrecije kortizola
2. Izostanak dnevnog ritma sekrecije kortizola
3. Izostanak supresije egzogenim steroidima

### DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

#### 1. Određivanje slobodnog kortizola (UFC) u 24-časovnom urinu,

U fiziološkim uslovima oko 10% kortizola nije vezano za CBG, prolazi kroz glomerulsku membranu, najveći deo se reabsorbuje, a ostatak oko 1% od ukupnog izlučuje neizmenjen.

U hiperkortizolemiji dolazi do zasićenja CBG i porasta UFC. Ranije se određivao nivo 17-OHKS i 17-KS kao metabolita kortizola, ali je njihova upotrebna vrednost potisnuta određivanjem UFC.

Tehnički problem je adekvatno prikupljanje urina zbog čega je uvedeno izražavanje UFC preko klirensa kreatinina ili uz kontrolu klirensa. Određivanje UFC ima dijagnostičku senzitivnost 95-100%, a specifičnost 98%, pa nekoliko uzoraka u granicama normalnih vrednosti sa velikom verovatnoćom isključuje CS. Kod značajne bubrežne insuficijencije test je lažno negativan.

## **2. Određivanje dnevnog ritma sekrecije kortizola.**

U fiziološkim uslovima serumski kortizol, prateći ACTH, počinje da raste između 03-04<sup>h</sup>, doseže maksimum od 07-09<sup>h</sup>, zatim postepeno pada. Očuvan dnevni ritam sekrecije podrazumeva da večernji kortizol treba da bude 25% ili manje od normalnog jutarnjeg. Gubitak normalnog cirkadijalnog ritma sekrecije karakteristika je CS, međutim, može biti i očuvan a podešen na viši nivo, ili u potpunosti očuvan. Bazalni kortizol ima malu dijagnostičku vrednost zbog velikog preklapanja sa zdravom populacijom. Za određivanje serumskog kortizola koriste se brojne metode: RIA, kompetitivni esej, fluorimetrijski esej, ređe enzimimunoesej i hromatografija. RIA je najčešće korišćenja tehnika, jednostavna, relativno puzdana i jeftina.

Pokazano je da ponoćni kortizol tokom spavanja iznad 50 nmol/l ima senzitivnost 100% za dijagnozu CS. Ovakvo određivanje zahteva hospitalizaciju od najmanje 48 sati kako bi se izbegao uticaj stresa, a uzorak mora biti uzet do 10 minuta po buđenju. Nedetektibilan ponoćni kortizol efikasno isključuje CS u momentu ispitivanja, međutim granična vrednost od 50 nmol/l značajno smanjuje specifičnost testa, zbog čega je predložen i kriterijum od 200 nmol/l.

Uvedeno je određivanje kortizola u salivi koji odražava dinamiku diurnalnih fluktuacija, a koristan je i kod poremećaja nivoa CBG. Međutim ova metoda još nije široko proverena u praksi.

## **3. Test supresije dexamethasonom (DST).**

Zasniva se na izostanku fiziološke reakcije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg na egzogene steroide. Danas postoji niz režima primene deksametazona i dijapazon graničnih vrednosti. Fiziološkim se može smatrati pad kortizola ispod 50 nmol/l; 80 nmol/l; odnosno 100 nmol/l; ili 140 nmol/l. Dijagnostički test se izvodi u dve varijante:

a). DST-1mg („screening“), zbog jednostavnosti i vanbolničke primene široko korišćen test. Senzitivnost je oko 98%, specifičnost do 87,5%. Zbog različite supresibilnosti i različitih graničnih vrednosti značajan je broj lažno negativnih rezultata (bubrežna insuficijencija, hipometabolizam deksazona), a u 12-30% zdravih može biti lažno pozitivan (non-Cushing hiperkortizolemije i artefakta vezana za test).

b). klasični dvodnevni test supresije niskim dozama dexametazona (LDDST) ima senzitivnost i specifičnost od 97-100%. Smatra da se i LDDST može raditi ambulantno sa datim jasnim pisanim instrukcijama pacijentu. Određivanje 17-OHKS i UFC danas ima istorijsku vrednost.



DST-1mg može se izvoditi i sa određivanjem kortizola u salivi. Kada se kao granična vrednost uzme 1.9 nmol/l, senzitivnost je 100%, a specifičnost 94%.

Lekovi kao fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin i rifampicin indukcijom hepatičnog klirensa dexasona mogu dati lažno pozitivnu supresiju. Na terapiji estrogenima (izuzev transdermalno) ili tamoxifenom, koji povećavaju CBG, mogući su lažno pozitivni rezultati.

#### **4. LDDST/ CRH test.**

Kombinacija dva testa, u praksu je uvedena u cilju odvajanja CS od pseudo-Cushinga. Hiperkortizolemija u pseudo-Cushingu nastaje povećanom hipotalamusnom sekrecijom CRH, dok je CRH sekrecija u CS suprimovana hiperkortizolemijom i manje responsivna na negativan feedback egzogenim steroidima. Stanja pseudo-Cushinga pokazuju slabiji odgovor na CRH stimulaciju i naglašeniju inhibiciju produkcije kortizola egzogenim steroidima. Skok kortizola preko 38 nmol/l ima senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost od 100% u smislu CS.

#### **5. Loperamidski test.**

Predložen je za odvajanje CS od stanja pseudo-Cushinga. Zasniva se na činjenici da loperamid kod zdravih inhibira sekreciju CRH a time dovodi do supresije nivoa ACTH i kortizola u serumu.

#### **6. Test insulinske hipoglikemije (ITT)**

Hipoglikemija aktivira hipotalamusne neurone odnosno sekreciju CRH koji stimuliše pituitarnu sekreciju ACTH. Odgovor kortizola i ACTH na hipoglikemiju koristi se u proceni integriteta osovine. Fiziološki odgovor na hipoglikemiju je skok kortizola od 1,5 puta, odnosno skok ACTH od 3,5 puta, u odnosu na bazalnu vrednost. Fiziološki odgovor u CS ne postoji, međutim 18% bolesnika sa CS odgovaraju kao zdravi. Danas je ITT od manjeg značaja u dijagnostici CS.

#### **Specifični problemi:**

- Neki tumori ispoljavaju cikličnu i intermitentnu sekreciju na nekoliko meseci ili godina, a manifestuje se slikom intermitentne depresije, promenama glikoregulacije, ili bilo kojim od simptoma i znakova CS. Najčešće je potrebno nekoliko puta ponoviti dijagnostičku proceduru.
- Uvođenjem novih vizuelizacionih tehnika problem incidentaloma postaje sve češći u praksi. Postavlja se pitanje subkliničkog poremećaja sekrecije glukokortikoida, time i odgovarajućeg testa za procenu.

### **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA CS**

Dijagnoza CS mora biti postavljena pre započinjanja diferencijalno dijagnostičkih testova, u suprotnom oni mogu biti zbunjujući ili ih je nemoguće interpretirati. Podrazumeva razlikovanje ACTH-zavisnog od ACTH-nezavisnog CS, a zatim odvajanje hipofizne od ektoپیčne sekrecije ACTH. Ne postoji jedan, jednostavan i neinvazivan test, a najveća preciznost postiže se setom testova za procenu spektra različitih fizioloških odgovora.

## 1. ACTH

Određivanjem ACTH moguća su tri ishoda:

- a) nizak bazalni ACTH, kompatibilan sa postojanjem ACTH nezavisnog CS adrenalnog porekla;
- b) normalan ili povišen nivo ACTH, upućuje na ACTH zavisni CS, hipofizni ili ektopični; veoma visok ACTH sugerise ektopičnu sekreciju, ali su moguća preklapanja;
- c) intermedijarni nivo ACTH, može se naći i kod ACTH zavisnog i kod ACTH nezavisnog CS.

Kao inicijalna, IRMA ima prednost nad RIA metodom, zbog visoke senzitivnosti pri niskim koncentracijama. Nedostatak je specifičnosti za intaktni ACTH pa ne detektuje biološki aktivne fragmente kao što je „big” ACTH karakterističan za ektopični sindrom. Kod ektopične sekrecije ACTH/CRH postoji mogućnost kosekrecije jednog ili više peptida (kalcitonin, somatostatin, gastrin, PP, VIP, glukagon,  $\beta$ -hCG,  $\alpha$ -feto protein, NSE, CEA,  $\alpha$  subjedinica, GHRH) pa njihovo određivanje koristi za dijagnozu i praćenje.

## 2. CRH stimulacioni test

Isključivo diferencijalno dijagnostički test za odvajanje pituitarne od ektopične sekrecije ACTH. Većina bolesnika sa ACTH sekretujućim tumorom hipofize na CRH odgovara značajnim skokom kortizola i ACTH, dok se taj efekat viđa veoma retko kod bolesnika sa ektopičnom sekrecijom. Razlika u odgovoru posledica je relativno veće ekspresije CRH receptora na pituitarnim u odnosu na tumore sa ektopičnom sekrecijom, pre svega je kvantitativna a ne kvalitativna, bitan je procenat odgovora a ne apsolutna vrednost. Pozitivnim odgovorom u smislu pituitarnog tumora smatra se skok ACTH od 50%, odnosno kortizola od 20% u odnosu na bazalnu vrednost. Pri ovim kriterijumima za ACTH test ima senzitivnost 86% i specifičnost 95%, dok za odgovor kortizola ima senzitivnost 91% i specifičnost 95%.

## 3. Test sa vazopresinom

Vazopresin takođe stimuliše oslobađanje ACTH i potencira efekat CRH, a deluje preko specifičnih receptora na kortikotrofima ( $V_3$  ili  $V_{1b}$ ). Zbog brojnih neželjenih efekata kao što su mučnina, abdominalni bolovi i pojava crvenila, test se smatra inferiornim. Dezmpresin, dugodelujući sintetski analog vazopresina, ne ispoljava presorne efekte preko  $V_1$  receptora, ali je specifičnost za  $V_{1b}$  receptore nesigurna. Odgovor kortizola ima senzitivnost 84% i specifičnost 83%, dok odgovor ACTH ima senzitivnost 77% i specifičnost 73%. Studije ukazuju da je CRH superioran test.

Zbog činjenice da 7-14% bolesnika sa pituitarnim CS ne odgovori na CRH, pokušana je primena kombinacije CRH i vazopresina kojom je dobijena bolja diskriminacija, ali uz navedene nuspojave. Primenom kombinacije CRH i dezmpresina postignuta je senzitivnost i specifičnost testa od 100%, ali na malim serijama.

## 4. Test supresije visokim dozama dexametasona (HDDST)

Zasniva se na činjenici da kortikotrofi tumora hipofize zadržavaju određen stepen osetljivosti na negativan feedback efekat glukokortikoida nasuprot ćelijama tumora sa ektopičnom sekrecijom. Tako bi ACTH zavisni hipofizni CS pokazivao supresiju kortizola

na egzogenu primenu visokih doza deksametazona, za razliku od ektopičnog ili adrenalnog CS. Danas je napušteno izvođenje testa sa određivanjem UFC, već se određuje serumski kortizol. Tehnički se izvodi kao:

- a) klasični HDDST - uz klasični kriterijum, pad nivoa kortizola od 50% u odnosu na baznu vrednost, senzitivnost ovog testa kreće od 65% do 100%, a specifičnost od 60% do 100%.
- b) DST-8mg („overnight”) – jeftiniji i jednostavniji jer se izvodi vanbolnički. Senzitivnost se kreće od 57% do 92%, a specifičnost testa od 57% do 100%.
- c) Intravenski HDDST – onemogućava eventualni izostanak supresije zbog neadekvatne koncentracije deksazona usled loše apsorpcije, ubrzanog klirensa ili nesaradnje bolesnika.
- d) Test sa veoma visokim dozama deksametazona (32 mg/ 24h) sa postavkom da više doze mogu dovesti do efektivnije supresije sekrecije kortizola u Cushingovoj bolesti.

### 5. Metiraponski test

Metirapon inhibira prevođenje holesterola u pregnenolon i  $11\beta$  hidrosilazu, a time hidroksilaciju 11-deoksikortizola u kortizol. Kod bolesnika sa adrenalnim CS primena metirapona neće dovesti do porasta ekskrecije 17-OHKS. Nasuprot tome kod Cushingove bolesti pad kortizola smanjiće negativni feedback efekat na hipotalamusnom i hipofiznom nivou, što dovodi do kompenzatornog porasta ACTH. Time se prevazilazi prvi stepen inhibicije i dolazi do porasta urinarnih 17-OHKS i 11-deoksikortizola u plazmi. Pokazao je slabe diskriminacione mogućnosti u odvajanju ACTH zavisnog od ACTH nezavisnog CS, pa je uglavnom korišćen za diferencijalnu dijagnozu ACTH zavisnog CS. Pri kriterijumu za porast 17-OHKS od 70% i 11-deoksikortizola plazme 400% u odnosu na bazalnu vrednost, ima senzitivnost 71% i specifičnost 100% za dijagnozu Cushingove bolesti. Danas se preporučuje kada je nemoguće nabaviti CRH.

### 6. Bilateralno simultano uzimanje uzoraka iz petroznog sinusa (BSSPS)

Invazivna procedura razvijena kao alternativna strategija u slučajevima nejasne etiologije za potvrdu pituitarne sekreciju ACTH. Izvodi se sa davanjem CRH. Bazalni odnos ACTH petrozni sinus/periferija  $\geq 2$  i CRH stimulisani odnos  $\geq 3$  ima senzitivnost 96% i specifičnost 100% za dijagnozu ACTH sekretujućeg adenoma hipofize. U lateralizaciji tumora, bazalni intersinusni gradijent  $\geq 1,4$  ukazuje na ipsilateralnu lokalizaciju, dijagnostička tačnost je oko 78% (50-100%). Kao problem navodi se asimetrična drenaža kavernoznog sinusa u petrozni sinus kod CS. BSSPS je invazivna metoda i neželjeni efekti, ma koliko retki mogu biti ozbiljni, zbog čega se izvođenje preporučuje u visoko specijalizovanim centrima sa iskusnom ekipom.

Selektivno vensko uzimanje uzoraka koristi se i kod postojanja ektopične ACTH sekrecije u regionima za koje se pretpostavlja da mogu biti izvor ektopične sekrecije. Ova metoda se retko koristi i takođe je rezervisana za visoko specijalizovane ustanove.

## RADIOLOŠKA DIJAGNOZA CS

Uloga vizuelizacionih metoda u dijagnostici CS od manjeg je značaja u odnosu na laboratorijsku potvrdu dijagnoze.

### è **Tumori hipofize**

Kod ACTH sekretujućih tumora hipofize vizuelizacione metode se koriste za identifikaciju i lokalizaciju mikroadenoma, i kao pomoć hirurgu pri inicijalnoj eksploraciji. Kompjuterizovana tomografija (CT) najčešće prikazuje hipodenznu zonu koja se obično ne prebojava po davanju kontrasta. Ova metoda ima senzitivnost od samo 47% i specifičnost od 74%. Magnetna rezonanca sa gadoliniumskim kontrastom (MR) smatra se superiornom metodom, međutim senzitivnost je 50-60%. Prosečna veličina adenoma hipofize je 5,6mm, a smatra se da se manji od 3mm ne prikazuju MR pregledom. Najveći broj mikroadenoma se prikazuje kao hipointenzivni signal, koji se postkontrastno ne pojačava, međutim oko 5% su takozvani „soft” adenomi koji apsorbuju kontrast, pa se preporučuje i snimanje bez kontrasta. U okviru tumačenja rezultata ne treba zaboraviti da 10-20% populacije starosti 20-40 godina na MR ima incidentalome hipofize, a nađeni su i u 27% slučajeva u patološkim serijama. Tumor identifikovan MR pregledom korelira sa hirurškim nalazom 75-98%.

### è **Tumori nadbubrega**

Inicijalno ispitivanje može biti CT sa preseccima na 3mm koja je dovoljno senzitivna i za PPNAD. Masa normalne žlezde je oko 12 g, kod obostrane hiperplazije retko prelazi 25 g, kod PPNAD oko 60 g, a kod MAH do 500g. Ukoliko postoji jednostrani tumor nadbubrega veći od 6 cm ili teži od 30g treba ga smatrati malignim. Lažno negativni rezultati viđaju se kod bolesnika koji zbog ranije operacije imaju athezije ili klipsove, a lažno pozitivni kod incidentaloma koji se prema različitim podacima javljaju u oko 10% populacije. Ukoliko postoji unilateralni kortizol-sekretujući tumor, preostalo netumorsko tkivo ipsilateralno, kao i kontralateralna žlezda treba da budu atrofične. Ukoliko postoji bilo koji stepen hipertrofije treba razmotri i postojanje MAH. U takvim slučajevima krucijalno je biohemijsko testiranje.

Scintigrafija obeleženim jodoholesterolom može biti korisna u diferencijaciji ACTH zavisnog (obostrano vezivanje obeleživača) i ACTH nezavisnog CS (jednostrano vezivanje kod adenoma, odnosno izostanak vezivanja obeleživača kod karcinoma), lokalizaciji ektopičnog adrenalnog tkiva, ili u pronalaženju resta adrenalnog tkiva kao uzroka rekurentnog hiperkortizma posle bilateralne adrenalektomije. Metoda ima veliku tačnost, a nedostaci su joj što traje nekoliko dana, skuplja je, bolesnik je izložen većoj dozi ozračenja, i manje je dostupna u odnosu na CT.

### è **Ektopična sekrecija**

Najčešći tumori sa ektopičnom sekrecijom ACTH/CRH su small-cell karcinom pluća i karcinoid bronha. U traganju za ektopičnom sekrecijom MR se predlaže kao superiorna metoda, naročito za grudni koš gde vizuelizuje i tumore manje od 1cm (kakvi su najčešće karcinoidi bronha). Tumori timusa, pankreasnih ostrvaca ili feohromocitomi sa ektopičnom ACTH

sekrecijom najčešće se mogu vizuelizovati i CT pregledom. Međutim, uprkos intenzivnoj primeni vizuelizacionih metoda tumori sa ektopičnom sekrecijom često ostanu okultni.

Po saznanju da mnogi karcinoidi, small-cell karcinomi pluća, medularni karcinomi štitaste žlezde, eksprimiraju receptore za somatostatin u praksu je uvedena scintigrafija celog tela obeleženim somatostatinom. Cilj ove metode je da potvrdi funkcionalnost tumora, otkrije okultne lezije koje nisu vizuelizovane drugim metodama, kao i procena eventualnog kasnijeg lečenja.

#### **Karakterističan nalaz:**

- Adenomi nadbubrega su unilateralni veličine 1-7cm, lako se vizuelizuju CT ili MR. Scintigrafija prikazuje unilateralno nakupljanje kontrasta. Veoma retko su opisani bilateralni adenomi u kom slučaju se savetuje i selektivno vensko semplovanje.
- Karcinomi u okviru CS su najčešće unilateralni, obično veći od 6 cm, uz moguću invaziju okolnih struktura, degeneraciju, nekrozu i kalcifikacije. Scintigrafski obično obostrano nema vezivanja, ali dobro diferentovani karcinomi mogu davati lažnu sliku unilateralnog vezivanja.
- Kod PPNAD viđa se unilateralna ili bilateralna nodularnost sa nodusima 4-30mm. Veličine žlezde u 45% je u okviru normalnog, u 27% prikazuje se bilateralna hiperplazija, u 15% unilateralna masa, a u 12% asimetrična bilateralna nodularnost. Scintigrafski vezivanje obeleživača je bilateralno, ali je opisano i unilateralno, kao i izostanak vezivanja obeleživača.
- Kod MAH obično se prikazuje bilateralno uvećanje žlezda, sa nodusima od 0,5-7cm. Međutim opisana je i unilateralna nodularna hiperplazija, kao i unilateralan nodus. Scintigrafijom se pokazuje bilateralno ili asimetrično nakupljanje obeleživača.

## **METODOLOGIJA TESTIRANJA**

### **Određivanje slobodnog kortizola u urinu (UFC)**

- Kontraindikacije: Nema.
- Mere opreza: kontrola kolekcije preko klirensa kreatinina.
- Potreban materijal: posuda za sakupljanje i merenje volumena; posuda za tečne uzorke.
- Priprema za test: tokom sakupljanja uzorka bolesnik treba da redukuje fizičku i mentalnu aktivnost.

#### **IZVOĐENJE TESTA:**

Bolesnik sakuplja 24-časovni urin. Poželjno je skupiti bar 3 uzorka 24-časovnog urina.

#### **TUMAČENJE TESTA:**

Očekivana koncentracija slobodnog kortizola u urinu je između 55 i 250 nmol/24h.

### **Dnevni profil kortizola**

- Kontraindikacije: Nema.

- Mere opreza: posebne mere opreza nisu potrebne. Uzorke ne treba sakupljati tokom akutih bolesti ili emotivnog ili fizičkog stresa.
- Potreban materijal: pribor za venepunkciju i epruvete za uzorke krvi.
- Priprema za test: test se izvodi posle 48 sati provedenih bolnici.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Heparinizovana intravenska kanila postavlja se 30 min. pre prvog uzorka. Uzorci za određivanje kortizola uzimaju se u 08.00 i 24.00 tokom spavanja ili nekoliko minuta po buđenju bolesnika.

#### TUMAČENJE TESTA:

Ponoćni kortizol treba da bude manji od 180nmol/ℓ (50 nmol/ℓ)

#### **DST- 1 mg**

- Kontraindikacije: Nema.
- Mere opreza: posebne mere opreza nisu potrebne.
- Potreban materijal: pribor za venepunkciju i epruvete za uzorke krvi; Dexametason tablete u ukupnoj dozi od 1 mg.
- Priprema za test: posebna priprema za test nije potrebna. Može se raditi ambulantno.

#### IZVOĐENJE TESTA:

U 23:00h bolesnik popije 1 mg dexametasona. Krv za određivanje kortizola vadi se u 08:00h.

#### TUMAČENJE TESTA:

Kod zdravih koncentracija kortizola u krvi je manja od 80 (140) nmol/ℓ.

#### **LDDST**

- Kontraindikacije: nema.
- Mere opreza: potrebno je obratiti pažnju na bolesnike sa psihijatrijskim poremećajima, diabetes mellitusom i ulkusnom bolesti.
- Potreban materijal: 4 mg dexametasona za peroralnu primenu, pribor za venepunkciju i epruvete za uzorak krvi.
- Priprema za test: posebna priprema za izvođenje testa nije potrebna.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Bolesniku se u 08:00 uzima bazni uzorak. Prvi tabletu dexametasona od 0.5 mg bolesnik uzima neposredno po vađenju krvi, zatim nastavlja tačno na 6 sati, tokom dva dana. Vremena uzimanja dexametasona su 08:00,14:00,20:00,02:00. Trećeg dana testa u 08:00, tačno 6 sati posle poslednje tablete dexametasona uzima se uzorak krvi za određivanje kortizola.

#### TUMAČENJE TESTA:

Koncentracija kortizola u krvi treba da bude ispod 80 (140) nmol/ℓ.

### **LDDST/CRH test**

- Kontraindikacije: alergija na CRH.
- Mere opreza: potrebno je obratiti pažnju na bolesnike sa psihijatrijskim poremećajima, diabetes mellitusom i ulkusnom bolesti. CRH može izazvati osećaj toplote i crvenilo (flushing), moguće su tranzitorne hipotenzije.
- Potreban materijal: 4 mg dexametasona za peroralnu primenu, ampula ovinog ili humanog CRH, pribor za venepunkciju i epruvete za uzorak krvi.
- Priprema za test: posebna priprema za izvođenje testa nije potrebna.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Prvi tabletu dexametasona od 0.5 mg bolesnik uzima prvog dana u 12.00, a zatim nastavlja tačno na 6 sati, tokom dva dana. Vremena uzimanja dexametasona su 12:00, 18:00, 24:00, 06:00. Trećeg dana testa u 08:00, tačno 2 sata posle poslednje tablete dexametasona daje se 100 µg CRH intravenski i uzimju uzorci za određivanje kortizola u 15 min.

#### TUMAČENJE TESTA:

Koncentracija kortizola u krvi 15 minuta po davanju CRH treba da bude ispod 38 nmol/ℓ.

### **Test insulinske hipoglikemije**

- Kontraindikacije: starost preko 65 godina, koronarna bolest ili CVI, epilepsija, sinkope nerazjašnjene etiologije, verifikovani hipokorticism, glikogenoze.
- Mere opreza: izvodi se isključivo u bolničkim uslovima najmanje 72 sata po završenom DST. EKG pre testa mora da bude normalan.
- Potreban materijal: pribor za venepunkciju, epruvete, brzodelujući insulin, 5% i 50% glukoza, fiziološki rastvor, hydrocortison ampule od 100 mg za i.v.primenu.
- Priprema za test: bolesnik ne jede 8 sati pre. 30 min. pre testa plasiraju se dve intravenske kanile, a jedna održava prohodnom sporom infuzijom fiziološkog rastvora.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Insulin se daje u bolusu 0,20-0,30 IU/kg. Krv za određivanje kortizola uzima se u 0,30,45,60,90 i 120 min. Neophodno je da se postigne hipoglikemija (glikemija  $\leq 2.2$  (1.9) mmol/ℓ) uz kliničke znake. Ukoliko se do 45 min. ne postigne hipoglikemija, može se ponoviti ista doza insulina, uz uzimanje uzoraka i u 75 i 120 min. Ako hipoglikemija traje preko 20 min., javi se poremećaj svesti, znaci neuroglikopenije ili epi napad neophodno je odmah dati najmanje 25 ml 50% glukoze i nastaviti sa infuzijom 5% glukoze. Test se ne prekida, jer je hipoglikemijski stimulus bio adekvatan.

#### TUMAČENJE TESTA:

Normalan odgovor je skok kortizola od najmanje 170 nmol/ℓ sa maksimalnom vrednošću većom od 550 nmol/ℓ. Kod CS ne dolazi do skoka kortizola, a moguć je i paradoksalan pad.

## Određivanje ACTH

- Kontraindikacije: nisu poznate.
- Mere opreza: nisu potrebne. Izvodi se najmanje 48 sati po prijemu u bolnicu.
- Potreban materijal: pribor za venepunkciju, eprivete za sakupljanje ACTH (prethodno ohlađene i pripremljene, najčešće sa EDTA), posuda sa ledom.
- Priprema za test: posebna priprema nije potrebna.

### IZVOĐENJE TESTA:

Između 07:00 i 09:00 uzima se uzorak za određivanje ACTH.

### TUMAČENJE TESTA:

- nizak ACTH (<5 pg/ml (<8 pg/ml)) - ACTH nezavisni CS adrenalnog porekla;
- normalan ili povišen ACTH (>10 pg/ml (22 pg/ml)) - ACTH zavisni CS, bilo hipofizni bilo ektopičnim, veoma visok ACTH sugeriše ektopičnu sekreciju.
- intermedijarni nivo ACTH tzv. "siva zona" (5-10 pg/ml (8-22 pg/ml)) - i kod ACTH zavisnog i kod ACTH nezavisnog CS.

## CRH stimulacioni test

- Kontraindikacije: Alergija na CRH
- Mere opreza: javlja se osećaj toplote i crvenilo. Moguće su tranzitorne hipotenzije. Test se izvodi u bolničkim uslovima, najmanje 72 sata po završetku DST.
- Potreban materijal: pribor za venepunkciju i epruvete za uzorke krvi (posebno za ACTH i posebno za kortizol). Posuda sa ledom za epruvete sa ACTH. Ampula ovinog ili humanog CRH. Ukoliko CRH nije rastvoren ili uz CRH nije dobijen rastvarač nabaviti rastvarač sledećeg sastava: 50ml NaCl 0.9%, 9ml 0.1 mmol/l HCl pH 2,1.
- Priprema za test: Bolesnik ne jede od 00:00 časova na dan testa. Test se otpočinje ujutru, najkasnije do 09:00, a pola sata pre otpočinjanja testa postavi se intravenska kanila.

### IZVOĐENJE TESTA:

CRH rastvoriti u najmanje 1 ml rastvarača. Intravenski u bolusu daje se 100 µg CRH ili 1 µg/kg. Po davanju CRH treba kanilu isprati sa 20 ml fiziološkog rastvora. Uzorci za određivanje ACTH i kortizola uzimaju se: -15,0,15,30,45,60,90 i 120 minuta testa.

### TUMAČENJE TESTA:

Bazalna vrednost se izračunava kao srednja iz uzoraka u -15 i 0 min. Potrebno izračunati i srednju vrednost kortizola iz uzoraka u 30 i 45 min. i ACTH iz uzoraka u 15 i 30 min. i uporediti ove vrednosti sa bazalnim. Kod bolesnika sa adenomom hipofize dolazi do skoka kortizola za preko 20% u odnosu na baznu vrednost i skoka ACTH preko 30%.

## HDDST

- Kontraindikacije: ne postoje.



- Mere opreza: potrebno je obratiti pažnju na bolesnike sa psihijatrijskim poremećajima, diabetes mellitusom i ulkusnom bolesti.
- Potreban materijal: 16 mg dexametasona za peroralnu primenu, pribor za venepunkciju i epruvete za uzorak krvi. Haloperidol za parenteralnu o oralnu primenu.
- Priprema za test: posebna priprema nije potrebna. Izvodi se u hospitalnim uslovima.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Bolesniku se u 08:00 uzima bazni uzorak. Prvu dozu dexametasona od 2.0 mg bolesnik uzima neposredno posle vađenja krvi, a zatim nastavlja tačno na 6 sati, tokom dva dana. Vremena uzimanja dexametasona su 08:00,14:00,20:00,02:00. Trećeg dana testa u 08:00, tačno 6 sati posle poslednje tablete dexametasona uzima se uzorak krvi za određivanje kortizola.

#### TUMAČENJE TESTA:

Kod bolesnika sa adenomom hipofize kortizol treba da bude ispod 50% bazne vrednosti.

#### **DST- 8 mg**

- Kontraindikacije: ne postoje.
- Mere opreza: potrebno je obratiti pažnju na bolesnike sa psihijatrijskim poremećajima, diabetes mellitusom i ulkusnom bolesti.
- Potreban materijal: 8 mg dexametasona za peroralnu primenu, pribor za venepunkciju i epruvete za uzorak krvi.
- Priprema za test: posebna priprema nije potrebna.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Bolesniku se u 08:00 uzima bazni uzorak. 8 mg dexametasona bolesnik uzima u 23:00. Sutradan ujutru u 08:00 uzima se uzorak krvi za određivanje kortizola.

#### TUMAČENJE TESTA:

Kod bolesnika sa adenomom hipofize kortizol treba da bude ispod 50% bazne vrednosti.

#### **LITERATURA**

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5503-5602.
2. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 191-210.
3. Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:440-8.
4. Margioris AN, Chrousos GP. Clinical presentation and diagnosis of Cushing's syndrome. In: *Adrenal disorders*. (Eds) Margioris AN, Chrousos GP. Humana Press, 2001, p.179-93.
5. Meier CA, Biller BMK. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 1997: 26:741-762.

6. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and Pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-72.
7. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
8. Penezić Z. Dijagnoza Cushingovog sindroma, Zadužbina Andrejević, 2002.
9. Ross RJM, Trainer PJ. Endocrine investigation: Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 153-5.
10. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1994; 34:317-30.

## FUNKCIONALNI TESTOVI U REPRODUKTIVNOJ ENDOKRINOLOGIJI

*Duro Macut, Goran Cvijović, Ljiljana Lukić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije*

*Dr Subotića 13, Beograd, Srbija*

## FUNCTIONAL TESTS IN REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

*Duro Macut, Goran Cvijović, Ljiljana Lukić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia*

*13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

U ovom preglednom članku data je sažeta definicija, epidemiološki podaci, klinička prezentacija i kliničko ispitivanje zajedno sa dijagnostičkim procedurama za najvažnije reproduktivne poremećaje u odraslih u koje spadaju amenoreja/oligomenoreja, muški hipogonadizam, hirsutizam, rana ovarijalna insuficijencija, menopauza i andropauza. U okviru ovog poglavlja, opisani su specifični reproduktivni testovi: GnRH test, Kломifenski test, hCG test, Deksametazonski test supresije androgena i Sinaktenski test.

**Cljučne reči:** reproduktivna endokrinologija, funkcionalno ispitivanje, dijagnostički testovi

### ABSTRACT

In this review we gave concise definition, epidemiological data, clinical presentation and clinical examination together with diagnostic procedures of the most important reproductive disorders in adults like amenorrhoea/oligomenorrhoea, male hypogonadism, hirsutims, premature ovarian failure, menopause and andropause. Within this chapter, specific reproductive tests are described: GnRH test, Clomiphene test, hCG test, Dexamethason test for supresion of androgens and Synacthen test.

**Key words:** reproductive endocrinology, functional examination, diagnostic tests

### SKRAĆENICE

<b>17-OH</b> — progesteron – 17 hidroksiprogesteron	<b>ITT</b> – insulin tolerans test
<b>ACTH</b> – adrenokortikotropni hormon	<b>KAH</b> – kongenitalna adrenalna hiperplazija
<b>DHEAS</b> – dihidroepiandrosteronsulfat	<b>LH</b> – luteinizirajući hormon
<b>FAI</b> – indeks slobodnih androgena	<b>MR</b> – nuklearna magnetna rezonanca
<b>FSH</b> – folikulostimulirajući hormon	<b>OGTT</b> – oralni glukozo tolerans test
<b>FT4</b> – slobodni tiroksin	<b>PCOS</b> – sindrom policističnih ovarijuma
<b>GnRH</b> – oslobađajući faktor za gonadotropine	<b>PRL</b> – prolaktin
<b>hCG</b> – humani horionski gonadotropin	<b>SHBG</b> – seks hormon vezujući globulin
<b>hMG</b> – humani menopauzalni gonadotropin	<b>TRH</b> – tireotropin oslobađajući hormon
<b>HR</b> – hormon rastenja	<b>TSH</b> – tireostimulirajući hormon
<b>IGF-I</b> – insulinu sličan faktor rasta 1	

## AMENOREJA I OLIGOMENOREJA

Primarna amenoreja predstavlja izostanak menstrualnih krvarenja i razvoja dojki do 14. godine života ili kada izostanak krvarenja uz razvijene dojke nastaje do 16. godine života. Sekundarna amenoreja predstavlja izostanak menstrualnih krvarenja u trajanju od 6 meseci

kod žena koje su već imale menstrualno krvarenje. Oligomenoreja predstavlja spontana menstrualna krvarenja u intervalima od 35 dana do 6 meseci. Incidenca primarne amenoreje se kreće između 0.48–1.2%, sekundarne oko 4.9%, dok se oligomenoreja javlja kod približno 30% žena u reproduktivnom periodu.

### **Klinička prezentacija**

Amenoreja, odnosno oligomenoreja predstavljaju simptom, a ne oboljenje. Pacijentkinje se javljaju na pregled zbog izostanka/neredovnih menstrualnih krvarenja. Tokom uzimanja podataka od pacijenta, potrebno je uzeti u obzir sledeće mogućnosti koje dovode do neurednosti ciklusa:

- Trudnoću
- Promene u telesnoj težini (pothranjenost / gojaznost) i stepen fizičke aktivnosti (aktivno bavljenje sportom)
- Pojačanu maljavost na androgen-senzitivnim područjima
- Galaktoreju
- Smanjenje širine vidnog polja (pre svega spoljnih kvardanata)
- Simptome hiper / hipometabolizma
- Porođaj ili spontani / namerni pobačaj
- Kongenitalna oboljenja (Turnerov sindrom)
- Familijarna oboljenja endokrinog sistema.

### **Kliničko ispitivanje**

- *Amenoreja u pacijentkinja bez razvijenih sekundarnih seksualnih karakteristika.*
  - a) Nalaz normalnih vrednosti gonadotropina i porodična anamneza o kasnom početku pubertalnog razvoja mogu ukazati na postojanje zakasnelog puberteta. Ukoliko su vrednosti gonadotropina niske ne može se izvesti nikakav zaključak i tada nam pomaže GnRH (LHRH) stimulacija. Povišene vrednosti gonadotropina ukazuju na nesenzitivnost ili odsustvo funkcionalnog tkiva ovarijuma.
  - b) Ukoliko je pacijentkinja niskog rasta i ima druge stigmatе koje bi mogle ukazivati na Turner-ov sindrom, potrebno je uraditi hromozomsku analizu.
  - c) Ukoliko je pacijentkinja normalnog rasta ali ima relativno duži raspon ruku ili donje ekstremitete u odnosu na gornji deo tela potrebno je razmišljati o hipogonadotropnom hipogonadizmu.
  - d) Ukoliko je uzrok kraniofaringeom ili neki drugi tumor hipofize javlja se ispad i u sekreciji hormona rasta, a moguće je i da budu zahvaćene i tireoidna i adrenalna osovina.
- *Amenoreja u pacijentkinja sa razvijenim sekundarnim seksualnim karakteristikama.*
  - a) Ispitivanje se započinje isključenjem trudnoće.
  - b) Ukoliko je trudnoća isključena sledeći korak je utvrđivanje nivoa endogenog estrogena. To se može ustanoviti određivanjem koncentracije estrogena u serumu ili davanjem progesterona (100 mg intramuskularno ili 10 mg medroksiprogesterona dnevno tokom 5 dana) u cilju izazivanja metroragije. Ukoliko dođe do krvarenja unutar 7 dana nakon davanja preparata progesterona može se zaključiti da je geni-

talni trakt prohodan i da pacijentkinja produkuje dovoljnu količinu estrogena da stimuliše endometrijalni rast. Nakon toga se određuje nivo prolaktina u serumu. Ukoliko je i on u referentnim vrednostima mogućnost postojanja hipofiznog tumora je praktično isključena. Ukoliko na primenu progesterona ne dođe do menstrualnog krvarenja postoji ili opstrukcija genitalnog trakta ili nedovoljna produkcija estrogena zbog lezije hipotalamusno-hipofizno-ovarijalne (HHO) osovine.

- c) Ako sumnjamo na neprohodnost genitalnog trakta daćemo terapiju u vidu kombinovanih preparata estrogena i progesterona (anamnestički podaci o karličnoj infekciji, dilatacijama, kiretažama ili intervencijama na materici kod žene sa sekundarnom amenorejom mogu sugerisati da se radi o Ashermanovom sindromu). Ukoliko opet ne dođe do krvarenja najverovatnije se radi o opstrukciji i mora se uraditi histeroskopija/histerosalpingografija radi postavljanja dijagnoze. Međutim ako se menstrualno krvarenje javi, dalje se testira HHO osovina.
- d) Ako je u pitanju primarni hipogonadizam imaćeno povišene vrednosti gonadotropina. Kod niskih vrednosti gonadotropina, a pogotovu ako je povišena i vrednost prolaktina, mora se uraditi MR vizualizacija selarne regije.
- e) U slučaju da postoje simptomi i znaci hiperandrogenizma neophodno je odrediti nivo SHBG, testosterona, odnos LH/FSH, androstenediona, DHEA-S, ACTH, 17-OH progesterona, vrednosti kortizola u dnevnom profilu, kao i vrednosti kortizola i testosterona tokom Deksametasonskog testa (videti deo o ispitivanju hirsutizma).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

- Biohemijsko testiranje
  - a) Zbog pulsatilne sekrecije, uzimanje uzoraka krvi za određivanje FSH, LH i testosterona vrši se najmanje 3 puta na 20 minuta nakon čega se uzeti uzorci puluju radi dobijanja prosečne vrednosti (videti deo o ispitivanju hirsutizma).
  - b) Određivanje bazne koncentracije 17-OH progesterona u serumu (videti deo o ispitivanju hirsutizma).
  - c) Povišen nivo DHEA-S može ukazati da se radi o adrenalnom hiperandrogenizmu ili tumoru nadbubrežnih žlezdi.
  - d) Kada se radi o oligomenoreji uglavnom je uzrok hiperandrogeni status, mada se može javiti i u okviru drugih endokrinopatija (akromegalija, hipertireoza i drugog) tako da je potrebno određivanje bazalnog nivoa HR, IGF-1, FT4, sTSH kao i profila prolaktina (8,11 i 13 časova).

### GnRH (LHRH) test

#### INDIKACIJE

Ispitivanje mogućeg deficita gonadotropina

#### IZVOĐENJE:

Intravenskom aplikacijom jedne doze (100 mcg) sintetičkog GnRH (Relfact LH-RH)

Obezbediti venski pristup postavljanjem intravenske kanile u 8:30h

Dati ampulu GnRH (100 mcg) intravenski u 09:00h

Može se kombinovati sa ITT i TRH testom

Uzorci krvi za određivanje LH i FSH uzimaju se neposredno pre aplikacije GnRH (0 minuta) i nakon 20 i 60 minuta.

#### TUMAČENJE TESTA:

U zdravih osoba odgovor LH je dva do pet puta veći od bazalne koncentracije i po pravilu je proporcionalan njegovoj bazalnoj koncentraciji (viši bazalni nivo-veći odgovor)

#### NORMALNE VREDNOSTI

Nivo LH (mU/ℓ)		Nivo FSH (mU/ℓ)	
20min	60min	20min	60min
13-58	11-48	1-7	1-5

GnRH testom se ne procenjuje deficit gonadotropina već određuje nivo rezerve sekrecije LH/FSH.

Odgovor gonadotropina na GnRH može biti subnormalan (posebno u primarnoj bolesti hipofize), normalan ili prenatlažen (posebno kod lezija hipotalamusa). Najveći značaj test ima u proceni sekundarnog hipogonadizma kada se registruje subnormalan odgovor LH na stimulaciju.

#### **Klomifenski test** (videti u Hipogonadizam muškaraca)

- Imidžing dijagnostika
    - a) Ultrazvučna dijagnostika

U slučaju povišenih vrednosti testosterona i sumnje na postojanje PCOS potrebno je učini transabdominalni ili transvaginalni ultrazvučni pregled ovarijuma.
    - b) MR dijagnostika

U slučaju visokih vrednosti testosterona i sumnje na postojanje tumora nadbubrega ili ovarijuma potrebno je učiniti MR pregled nadbubrega ili ovarijuma.
- Dijagnostički algoritam u ispitivanju amenoreje prikazan je na tabeli 1.

## HIPOGONADIZAM MUŠKARACA

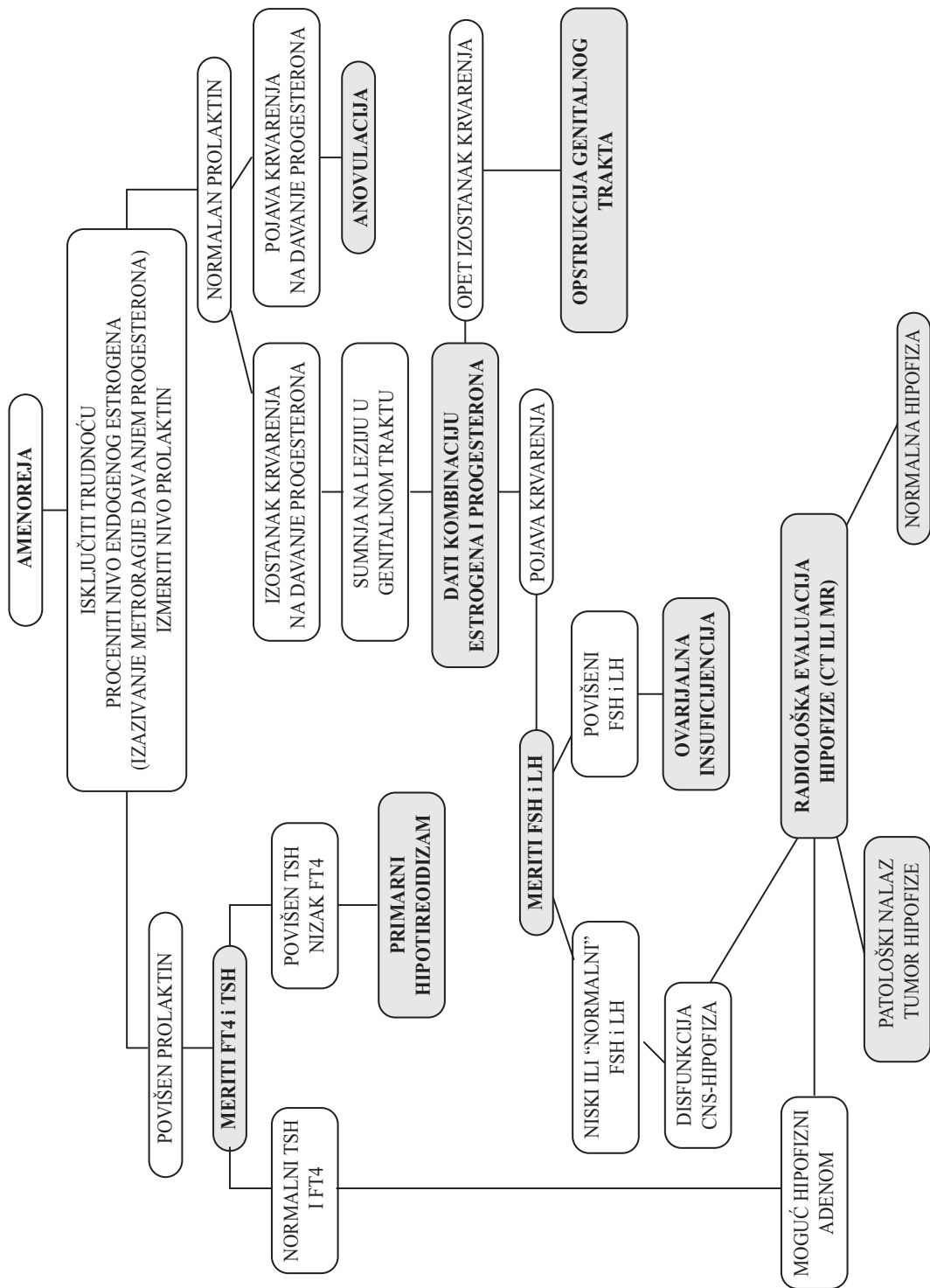
Hipogonadizam muškaraca predstavlja nemogućnost testisa da sintetišu dovoljno količinu testosterona, spermatozoida ili oba. Klinefelterov sindrom je najčešći kongenitalni uzrok hipogonadizma muškaraca sa incidencom od 1:500 živorođenih. Stečeni hipogonadizam se javlja još češće.

#### **Klinička prezentacija**

U zavisnosti od životnog doba pacijenta, hipogonadizam se može prezentovati:

- Usporenim rastom i razvojem tokom puberteta
- Erektinom disfunkcijom
- Infertilitetom

Tabela 1. Klinički algoritam za ispitivanje amenoreje



Klinička prezentacija disfunkcije testisa

a) pre puberteta:

- Volumen testisa < 5ml
- Penis < 5cm
- Nedostatak skrotalne pigmentacije i nabora
- Ginekomastija
- Piskav glas
- Centralni tip gojaznosti
- Eunuoidan fenotip (raspon ruku 1cm veći od visine, donji segment tela veći od gornjeg segmenta tela)
- Neodgovarajuća koštana zrelost za uzrast
- Smanjena maljavost lica i tela

b) posle puberteta:

- Meki testisi, zapremine < 15ml
- Normalna dužina penisa
- Normalne proporcije skeleta
- Ginekomastija
- Normalna distribucija ali redukovana maljavost
- Osteoporoza.

## Kliničko ispitivanje

### PRIMARNI HIPOGONADIZAM

Uzrokovan je oštećenom funkcijom testisa. Dijagnoza se postavlja na osnovu niskog bazalnog nivoa testosterona i povišenog nivoa FSH i LH. U slučaju Klinefelterovog sindroma potrebno je učiniti analizu kariotipa (47, XXY ili 46 XY/47, XXY mozaicizam) uz potvrdu niskog nivoa testosterona, visokog nivoa LH i FSH, povišenog SHBG i estradiola, i azospermije. U druge uzroke za nastanak hipogonadizma ubrajaju se kriptorhidizam, orhitis, primena citostatika ili regionalne zračne terapije.

### SEKUNDARNI HIPOGONADIZAM

Nastaje kao rezultat hipotalamičkog ili hipofiznog poremećaja. Dijagnoza se postavlja na osnovu niskog bazalnog nivoa testosterona i normalnog ili niskog nivoa FSH i LH. Kallmanov sindrom predstavlja izolovan genetski poremećaj sa incidencom 1:10000 muškaraca, i karakteriše ga odsustvo epizodične sekrecije GnRH u prisustvu ili odsustvu anosmije. Idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam (IHH) se od Kallmannovog sindroma razlikuje jedino po nedostatku anosmije. Pored navedenih postoje i brojni drugi uzroci za ispoljavanje sekundarnog hipogonadizma (promena telesne mase, primena anaboličkih steroida ili drugih lekova, povreda glave ili hirurška intervencija ili zračenje u regionu hipofize/hipotalamusa, hemohromatoza, Prader-Willi sindrom, Laurence-Moon-Biedl sindrom i dr.)



## DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

### **Određivanje volumena testisa Praderovim orhidometrom:**

Normalna prepubertalna veličina testisa je 2ml, a normalna veličina testisa u odraslog muškarca se kreće od 15 do 25ml. Ukoliko dođe do oštećenja testisa pre puberteta registruju se mali i tvrdi testisi, a ukoliko do oštećenja dođe posle puberteta registruju se mali i meki testisi.

### **Biohemijsko testiranje**

- a) Kako je prethodno navedeno, zbog pulsatilne sekrecije, bazalno uzimanje uzoraka krvi za određivanje FSH, LH i testosterona vrši se najmanje 3 puta na 20 minuta nakon čega se uzeti uzorci puluju radi dobijanja prosečne vrednosti.
- b) Koncentracija SHBG takođe treba da se uzme u obzir kada se tumači nivo testosterona. SHBG može biti izmenjen u određenim stanjima.
- c) Neophodno je isključiti hiperprolaktinemiju kao uzrok sekundarnog hipogonadizma. Zbog toga je neophodno učiniti dnevni profil prolaktina sa uzimanjem uzoraka u 8,11 i 13 časova.
- d) Određivanje estradiola se vrši ukoliko je prisutna ginekomastija ili postoji sumnja na postojanje tumora testisa.

### **hCG test**

#### INDIKACIJE:

Diferencijalna dijagnoza muškog hipogonadizma.

#### IZVOĐENJE:

Prvog dana se uzima uzorak krvi za određivanje testosterona, potom se intramuskularno aplikuje 2000 IU hCG-a tokom 3 dana, a zatim se 5. dana uzima uzorak seruma za određivanje testosterona.

Alternativno, može biti primenjena jedinačna intramuskularna doza hCG (5000 IU/1.7 m<sup>2</sup> u odraslih ili 100 IU/kg u dece) sa određivanjem testosterona u serumu posle 72 i 96 časova.

#### TUMAČENJE TESTA:

U zdravih muškaraca obično je koncentracija testosterona posle primene hCG dvostruko veća od bazalne vrednosti (raspon normalnog odgovora se kreće od 50-200% u odnosu na bazalnu vrednost).

Odgovor na stimulaciju ukazuje na postojanje testikularnog tkiva koje može biti i intrabdominalno kao što je slučaj u prepubertetu.

U uslovima deficita gonadotropina, bez primarne abnormalnosti testisa, bazalno niske vrednosti testosterona bi trebalo da se utrostruče. Prenaglašen odgovor testosterona na hCG viđa se u sekundarnom hipogonadizmu.

Izostanak odgovora testosterona na hCG ukazuje na odsustvo funkcionalnog tkiva testisa (Leydigovih ćelija).

## Klomifenski test

### INDIKACIJE:

Procena osovine hipotalamus-hipofiza-gonade.

### IZVOĐENJE:

Klomifen (*clomiphene citrate*) uzima se *per os* (3 mg/kg telesne težine dnevno, do ukupne maksimalne doze od 200 mg dnevno, podeljeno u dve doze) tokom 10 uzastopnih dana.

Uzorci krvi za određivanje koncentracije LH i FSH (i testosterona u muškaraca) uzimaju se neposredno pre započinjanja uzimanja leka, a potom 4, 7. i 10. dana. Kod žena se određuje nivo progesterona 21. dana.

### INTERPRETACIJA:

Normalan odgovor: porast nivoa LH i FSH koji je dvostruko veći od bazalne koncentracije. Kod žena progesteron određen 21. dana može potvrditi ovulaciju; u žena normalan odgovor može biti praćen ispoljavanjem menstruacije ali ovo nije od važnosti za interpretaciju testa.

Odsustvo odgovora ukazuje na hipogonadizam ali ne diferencira hipotalamusni od hipofiznog poremećaja.

U osoba sa anoreksijom nervozom odgovor gonadotropina na klomifen može da izostane ali se ponovo uspostavlja nakon normalizovanja telesne težine, čak i pre uspostavljanja menstruacije.

## Biološko testiranje

- a) Određivanje kariotipa
- b) Određivanje spermograma (normalan nalaz predstavlja preko 20 miliona spermatozoida/ml odnosno 60 miliona/ejakulatu uz preko 60% pokretnih spermatozoida).

## Imidžing dijagnostika

- a) Ultrazvučna dijagnostika

U slučaju primarnih uzroka hipogonadizma odnosno infertiliteta potrebno je učiniti ultrazvučni pregled testisa

- b) MR dijagnostika

U slučaju pre svega sekundarnog hipogonadizma potrebno je učiniti MR pregled hipotalamo-hipofiznog regiona. Kod Kallmanovog sindroma MR nalaz hipofize i hipotalamusa je uredan, osim mogućeg odsustva olfaktornih bulbosa.

## HIRZUTIZAM

Hirzutizam predstavlja muški tip rasta dlake ili preterani rast terminalne dlake na mestima na kojima se dlaka obično ne nalazi u žena. Virilizacija ukazuje na prisustvo značajno viših koncentracija testosterona. U SAD, prevalenca hirzutizma iznosi 2-8%. U uzroke koji dovode do hirzutizma spadaju ovarijalni (PCOS, ovarijalna hipertekozna i androgen-sekretujuć ovarijalni tumori), adrenalni (neklasična adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, glukokortikoidna rezistencija, adrenalni tumori), hiperprolaktinemija, primena različitih lekova i dr.; idiopatski hirzutizam se definiše normalnom koncentracijom serumskog testosterona u anovulatorne žene.

## Klinička prezentacija

Hirzutizam se karakteriše:

- povećanim rastom terminalne dlake u žena (na obrazima, gornjoj usni, bradi, grudima, unutrašnjoj strani butina i leđima iznad gluteusa).

Virilizacija se karakteriše:

- temporalnim gubitkom kose
- produbljenjem glasa
- smanjenjem veličine dojki
- povećanjem mišićne mase
- gubitkom ženskog oblika tela
- uvećanjem klitorisa preko 10 mm u dužinu.

## Kliničko ispitivanje

a) Inicijalni testovi u diferencijalnoj dijagnozi hiperandrogenizma:

- ukupni testosteron
- prolaktin
- TSH

b) Dalje testiranje zasnovano na kliničkoj prezentaciji:

- 17 OH progesteron u 8:00 h
- 17 OH progesteron 60 min posle i.v. ACTH
- Kortizol (8:00 h) posle 1 mg Dexametasona u 23:00 h
- DHEA-S
- Androstenedion
- Ovarijalni imidžing (transvaginalna ultrasonografija)
- Adrenalni imidžing (abdominalna ultrasonografija, CT, MR)

U trenutno preporučene kriterijume za dijagnozu PCOS ubrajaju se višak androgena i ovarijalna disfunkcija (anovulacija) sa izuzetkom drugih uzroka ekscesa androgena kao što je neklasična adrenalna hiperplazija (deficit 21-hidroksilaze), hiperprolaktinemija (sa ili bez hipotireoidizma) ili androgen-sekretujuća neoplazma.

## Dijagnostički postupci

- Klinički status

- a) Određivanje stepena hirzutizma po Ferriman, Gallwey i Lorencu: zbir stepena ispoljenosti terminalne dlake veći od 8, na 9 posmatranih regiona, čini dijagnozu hirzutizma (slika 1)
- b) Određivanje veličine klitorisa: normalna klitoralna dužina je manja od 7 mm računajući od baze glansa. Klitoralni indeks (proizvod širine i dužine klitoralnog glansa) smatra se abnormalnim (klitoromegalija) ukoliko je preko 35 mm<sup>2</sup> i ukoliko koreliše sa koncentracijom androgena.

- Biohemijsko testiranje

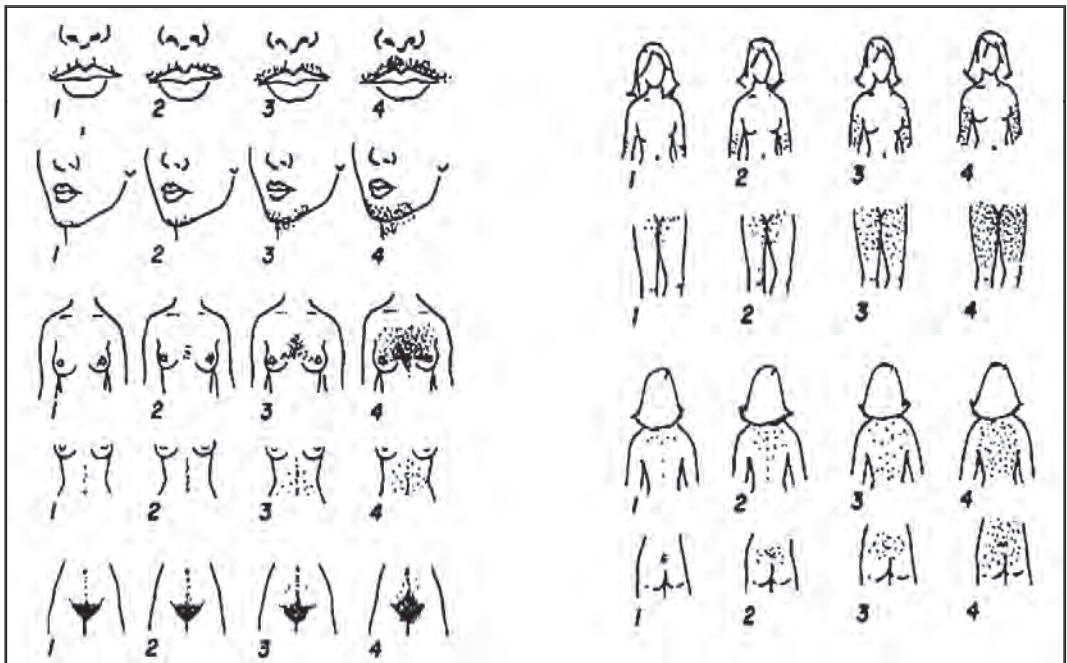
- a) Povećan nivo testosterona predstavlja najdirektniju potvrdu postojanja viška androgena. Većina pacijentkinja sa kliničkim hiperandrogenizmom će imati nivo te

stosterona preko 40 ng/dl. Koncentracija od preko 150 ng/dl može da ukaže na moguće prisustvo androgen-sekretujućeg tumora što zahteva dalje ispitivanje. Kod žena sa PCOS ispoljavaju se različite vrednosti testosterona tako da je mnogo češće prisustvo visoko normalnih ili graničnih koncentracija testosterona. Ukoliko je pre svega testosteron značajno povećan, potrebno je učiniti Deksametazoni supresioni test (videti dalje). U slučaju postojanja nesupresibilnih androgena nakon Dexamethasonskog testa, posebno ukoliko je kombinovana sa virilizacijom ili brzim razvojem hiperandrogenizma (što je konzistentno sa autonomnim adrenalnim ili ovarijalnim tumorom), potrebno je razmotriti izvođenje venskog semplovanja radi lokalizacije izvora androgena. Seks-hormon vezujući globulin (SHBG) može se kombinovati sa ukupnim testosteronom u izračunavanju indeksa slobodnih androgena [FAI; (testosteron/SHBG × 100)]; FAI preko 6 ukazuje na hirzutizam. U većine zdravih, ovulatornih žena, nivo testosterona je manji od 0.6 ng/ml (2 nmol/l).

b) Prolaktin i TSH trebalo bi da se određuju rutinski u cilju isključenja umerenog viška androgena i anovulacije koja može biti udružena sa hiperprolaktinemijom.

c) Heterogenost vrednosti LH u PCOS može biti uzrokovan pulsatilnom prirodom sekrecije LH i negativnim efektima gojaznosti na LH. Zbog toga je odnos LH/FSH pomoćno sredstvo u dijagnozi PCOS i može biti koristan u diferenciranju blagih oblika negojaznih PCOS bez naglašenog viška androgena.

d) Bazalni nivo 17-OH progesterona manji od 2 ng/ml (6.6 nmol/l) isključuje postojanje neklasične adrenalne hiperplazije. Kod pacijenata sa vrednostima preko 2 ng/ml treba učiniti ACTH stimulacioni test (videti napred). Vrednost 17-hidroksi-



**Slika 1.** Modifikovano skorovanje stepena maljavosti prema Ferriman, Gallwey i Lorencu.

progesterona preko 10 ng/mL (33 nmol/L) u 60. minutu posle intravenske primene ACTH čini dijagnozu nekласične adrenalne hiperplazije.

- e) Nivo serumkog DHEA-S može biti povećan (do 8 µg/mL) u oko 50% anovulatornih žena sa PCOS. Ukoliko se sumnja na adrenalni tumor, vrednosti DHEAS iznose preko 8 µg/mL.
- f) Glukoznu toleranciju bi trebalo testirati standardnim 2-časovnim OGTT-om.
- g) Ovulatorna funkcija se potvrđuje određivanjem progesterona 7. dana lutealne faze u menstrualnom ciklusu, a koji bi trebao da iznosi najmanje 5 ng/mL (16 nmol/L).

### **Dexamethasonski test supresije androgena**

#### INDIKACIJE

Gruba diferencijacija nadbubrežnog od ovarijalnog hiperandrogenizma.

#### IZVOĐENJE

2 mg dexametazona dnevno (0.5 mg svakih 6 sati) najmanje 7 dana, a optimalno 14 dana.

Kortizol, testosteron i DHEA-S određuju se na dan početka i sledećeg jutra po završetku uzimanja tableta deksametazona.

#### TUMAČENJE TESTA

Ukoliko se nivo androgena suprimuje do normalnog nivoa smatra se da je njihov izvor u nadbubrezima

Ukoliko se nivo androgena ne suprimuje do normalnog nivoa, i ukoliko je razlika vrednosti pre i posle deksametazona normalna, smatra se da je izvor androgena ovarijum

Ukoliko se nivo androgena ne suprimuje ili čak postoji njihov paradoksalni skok, može se smatrati da postoji virilizujuć tumor nadbubrega

Ukoliko se nivo androgena parcijalno suprimuje sa povišenim nivoom posle deksametazona, razlika vrednosti pre i posle deksametazona je veća nego normalno, tada je izvor androgena mešoviti (adrenalni i ovarijalni)

Test ima praktičan značaj za terapijski postupak mada se ne može smatrati testom koji meri indeks funkcije kore nadbubrežnih žlezda.

### **Synacthenski test (test stimulacije sa ACTH)**

#### INDIKACIJE

Dijagnostikovanje deficita 21 hidroksilaze u okviru isključenja kasnog oblika KAH, kod žena sa hirzutizmom i povišenim nivoom DHEA-S i 17-OH progesterona

#### IZVOĐENJE

Intravenska ili intramuskularna primena sintetskog preparata ACTH (Synacthen 250 mcg)

Uzorci krvi za određivanje kortizola, testosterona, DHEA-S i 17-OH progesterona uzimaju se pre primene Synacthena i posle 30 i 60 minuta

#### INTERPRETACIJA

Prenaglašen odgovor androgena ukazuje na njihovo dominantno nadbubrežno poreklo

Prenaglašen odgovor 17-OH progesterona ukazuje na KAH

- Imidžing dijagnostika
  - a) Ultrazvučna dijagnostika

Ultrazvučni kriterijumi u dijagnozi PCOS podrazumevaju povećanje broja folikula i njihov čest raspored koji podseća na ogrlicu, udružen sa povećanjem ovarijalnog volumena

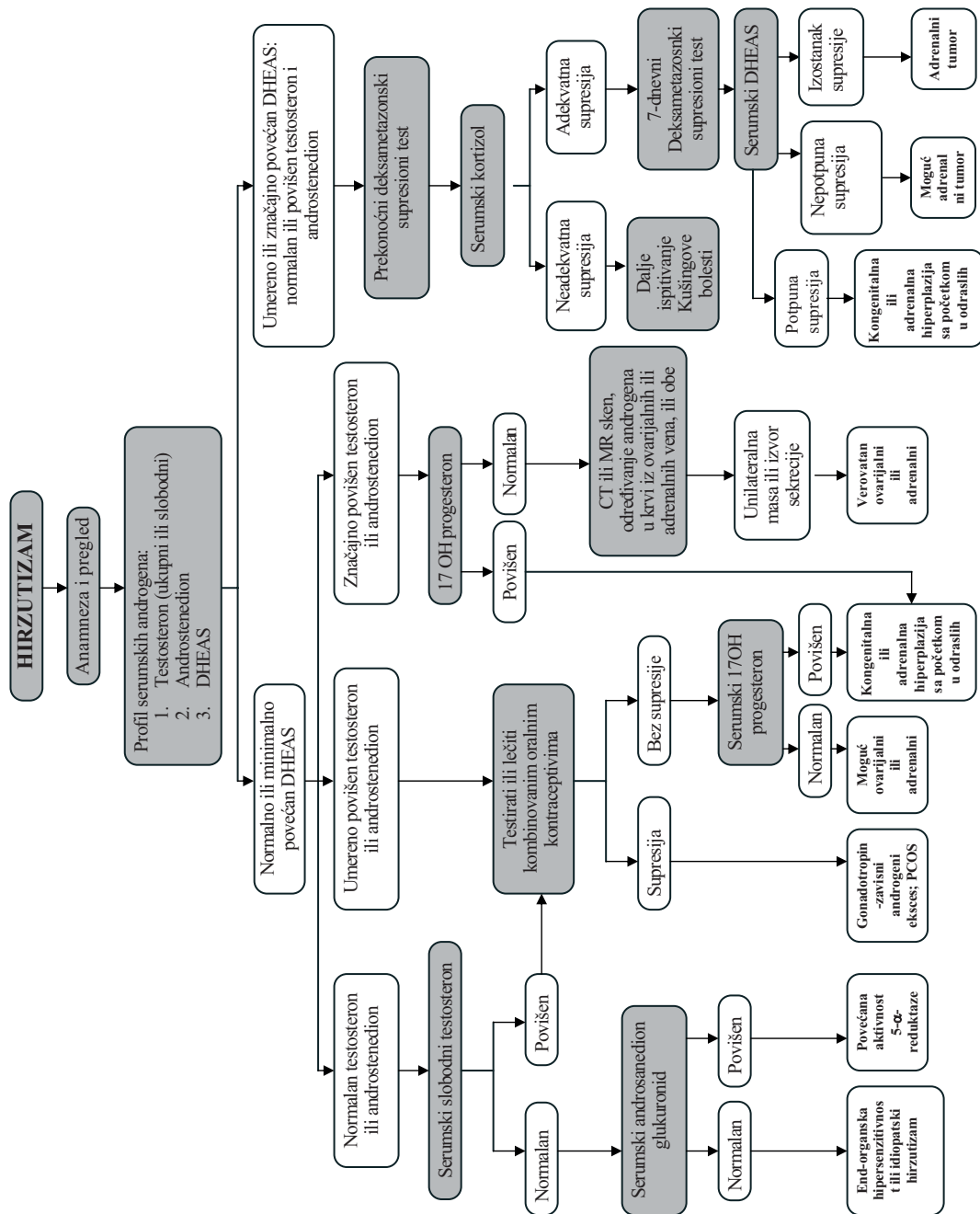


Tabela 2. Klinički algoritam za ispitivanje hirzutizma

usled povećanja strome. Međutim, kod 8-25% zdravih žena, i čak kod 14% žena koje su na terapiji oralnim kontraceptivima, ispoljava se PCO.

Kod sumnje na ovarijalni ili adrenalni tumor potrebno je inicijalno učiniti pregled ultrazvukom.

#### b) MR dijagnostika

Sprovodi se u slučaju sumnje na postojanje ovarijalnog ili adrenalnog tumora.

Dijagnostički algoritam u ispitivanju hirzutizma prikazan je na tabeli 2.

## RANA OVARIJALNA INSUFICIJENCIJA

Rana ovarijalna insuficijencija se definiše kao rano iscrpljenje ovarijalnih folikula, odn. pre 40. godine, i predstavlja stanje hipergonadotropnog hipogonadizma. Iako u većine slučajeva etiologija nije jasna, moguće je postojanje određene abnormalnosti na polnim hromozomima (najčešće 45, X i 47, XXY, sa različitim mozaicizmima), postojanje autoimunog procesa s obzirom da se ovo stanje često sreće udruženo sa autoimunim poliglandularnim sindromima, ili da postoje drugi razlozi (hemioterapija, iradijacija, infekcija).

### Klinička prezentacija

- Kod ovih pacijentkinja ispoljava se amenoreja ili oligomenoreja. One prolaze kroz period normalnog puberteta i različit period cikličnog krvavljenja koji se nastavlja u amenoreju ili oligomenoreju. Zbog toga ranu ovarijalnu insuficijenciju treba uvek uključiti u diferencijalnu dijagnozu hronične anovulacije.
- Pored menstrualnih poremećaja ispoljavaju se simptomi i znaci deficita estrogena kao što su valunzi i urogenitalna atrofija.
- Pokazano je da često kod ovih osoba postoji folikulogeneza ali je znatno ređe praćena ovulacijom ili čak fertilitetom (do 14% slučajeva).

### Kliničko ispitivanje

- Sumnja na ranu ovarijalnu insuficijenciju mora se postaviti kod žene mlađe od 40 godina koja ispoljava oligomenoreju, amenoreju ili druge oblike iregularnog krvavljenja.
- Povišen nivo FSH (preko 40 IU/ℓ) u dva navrata.

### Dijagnostički postupci

- Određivanje FSH u cilju postavljanja dijagnoze rane ovarijalne insuficijencije.
- Određivanje kariotipa kod osoba mlađih od 30 godina ili kod osoba sa seksualnim infantilizmom.
- Određivanje kortizola posle stimulacije sa ACTH radi isključenja adrenalne insuficijencije.
- Određivanje TSH radi isključenja hipotireoidizma.
- Određivanje glikemije tokom 2-časovnog OGTT-a radi isključenja dijabetesa
- Određivanje kalcijuma i fosfora za slučaj hipoparatiroidizma.
- Određivanje sedimentacije, parametara krvne slike i leukocitarne formule, antinuklearnih antitela i reumatoidnog faktora za procenu autoimune bolesti.

## MENOPAUAZA

Termin menopauza određuje poslednju epizodu menstrualnog krvarenja nastalu kao posledica ciklične endogene sekrecije ovarijalnih hormona. Normalno se javlja između 42. i 60. godine života (uglavnom u 50-51. godini). Menopauza je posledica iscrpljenja ovarijalnih folikula. Klimakterijum je kritični period života kada se događaju značajne endokrinološke, somatske i psihološke promene tokom tranzicije prema menopauzi. Klimakterijum se takođe označava i kao perimenopauza.

### Klinička prezentacija

Kliničke manifestacije menopauze mogu se podeliti na rane i kasne.

U rane manifestacije spadaju:

- poremećaji menstrualnog ciklusa
- vazomotorni simptomi (epizode flaševa udružene sa perifernom vazodilatacijom, malim povećanjem srčane frekvencije i pojačanim znojenjem)
- atrofične promene urogenitalnog trakta (svrab i žarenje)
- promene kože i dlake (istanjenje kože, gubitak aksilarne i pubične maljavosti, velusne dlake na bradi i nosnici mogu preći u terminalne dlake)
- psihološke promene (anksioznost, depresija i razdražljivost).

Pod kasnim manifestacijama menopauze mislimo pre svega na osteoporozu.

### Kliničko ispitivanje

- Najsenzitivniji klinički pokazatelj klimakterijuma je progresivno povećavajuća učestalost menstrualnih iregularnosti.

Kada su žene u 40-tim godinama, anovulacija postaje učestalija. Pre anovulacije, povećava se dužina menstrualnog ciklusa, i nekoliko godina pre menopauze.

- Povišen nivo FSH obeležava početak poremećaja u menstrualnom ciklusu koji prethodi menopauzi i udružen je sa sniženim nivoom inhibina, normalnim nivoom LH i blago povišenim nivoom estradiola.
- Tokom klimakterijuma, nivo estradiola počinje da opada oko godinu dana pre menopauze.

### Dijagnostički postupci

- Određivanje FSH, LH i estradiola 2-3. dana menstrualnog ciklusa.

## ANDROPAUAZA

Progresivno smanjenje produkcije androgena javlja se kod muškaraca nakon srednjih godina. Ovaj fenomen je definisan kao muški klimakterijum ili andropauza. Vreme pojave andropauze je nepredvidljivo, a kliničke manifestacije su varijabilne i verovatno uslovljene padom nivoa testosterona u serumu tokom starenja. Od kliničkog je značaja naglasiti da se biohemijski hipogonadizam može registrovati u 7% muškaraca mladih od 60 godina, odnosno u 20% starijih od 60 godina.

### Klinička prezentacija

- Smanjenje seksualne želje i kvaliteta erekcije, posebno noćne erekcije.
- Promene raspoloženja zajedno sa smanjenjem intelektualnih sposobnosti, zamora, depresije i besa.



- Smanjenje mišićne mase, zapremine i snage mišića.
- Smanjenje gustine kostiju i osteoporoza.
- Povećanje visceralnog masnog tkiva.

### Kliničko ispitivanje

- Andropauza je klinički entitet koji se biohemijski karakteriše ne samo padom nivoa androgena u serumu, već padom nivoa i drugih hormona (hormona rasta, melatonina i DHEA).
- Istovremeno registruje se porast SHBG-a, kao i gubitak cirkadijalnog ritma sekrecije testosterona.

### Dijagnostički postupci

- Određivanje nivoa testosterona koji je manji za 2 standardne devijacije u odnosu na normalne vrednosti.
- Određivanje SHBG.
- Određivanje nivoa FSH, LH i PRL.

### Normalne vrednosti hormona

Hormon	Normalne vrednosti
Folikulostimulirajući hormon (FSH)	
Muškarci	1-7 U/ℓ
Prepubertalna deca	< 5 U/ℓ
Žene	
Folikularna faza	2.5-10 IU/ℓ
Sredina ciklusa	25-70 IU/ℓ
Lutealna faza	0.3-2.1 U/ℓ
Postmenopauza	> 30 U/ℓ
Luteinizirajući hormon (LH)	
Muškarci	1-10 U/ℓ
Prepubertalna deca	< 5 U/ℓ
Žene	
Folikularna faza	2.5-10 IU/ℓ
Sredina ciklusa	25-70 IU/ℓ
Lutealna faza	< 1-13 U/ℓ
Postmenopauza	> 30 U/ℓ
Estradiol	
Prepubertalno	< 20 pmol/ℓ
Žene	
Folikularna faza	200-400 pmol/ℓ
Sredina ciklusa	400-1200 pmol/ℓ
Lutealna faza	400-1000 pmol/ℓ
Postmenopauza	< 100 pmol/ℓ
Muškarci	< 180 pmol/ℓ

Nastavak **Tabele** na strani 74

Progesteron	
Muškarci	< 0.8 nmol/ℓ
Žene	
Folikularna faza	< 10 nmol/ℓ
Lutealna faza	> 30 nmol/ℓ
Testosteron	
Prepubertalno	< 0.8 nmol/ℓ
Muškarci	9-35 nmol/ℓ
Žene	0.5-3 nmol/ℓ
Dihidrotestosteron (DHT)	
Muškarci	1-2.6 nmol/ℓ
Žene	0.3-0.9 nmol/ℓ
Dehidroepiandrosteron (DHEA)	
7-31 nmol/ℓ	
Dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS)	
Prepubertalno	< 0.5 μmol/ℓ
Muškarci	2-10 μmol/ℓ
Žene	3-12 μmol/ℓ
Androstenedion	
Prepubertalna deca	< 1 nmol/ℓ
Odrasli	3-8 nmol/ℓ
17OH progesteron	
Muškarci	1-10 nmol/ℓ
Žene	
Folikularna faza	1-10 nmol/ℓ
Lutealna faza	10-20 nmol/ℓ

## LITERATURA

1. Braunstein GD. Testes. U: Basic & Clinical Endocrinology, 6. izdanje. Greenspan FS, Gardner DG (ur.), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York, USA, 2001: 444-446.
2. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. U: Williams Textbook of Endocrinology, 10. izdanje. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (ur.), Saunders, Philadelphia, USA, 2003: 587-664.
3. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract. U: Harrison's principles of internal medicine, 15. izdanje. E. Braunvald, AS. Fauci, DL. Kasper, SL. Hauser, DL. Longo, JL. Jameson (Ured.), Mc Graw-Hill, New York, USA, 2003: 2154-2167.
4. Goldfien A. Ovaries. U: Basic & Clinical Endocrinology, 6. izdanje. Greenspan FS, Gardner DG (ur.), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York, USA, 2001: 453-508.
5. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes. U: Harrison's principles of internal medicine, 15. izdanje. E. Braunvald, AS. Fauci, DL. Kasper, SL. Hauser, DL. Longo, JL. Jameson (Ured.), Mc Graw-Hill, New York, USA, 2003: 2143-2153.

6. Lamberts SWJ. Endocrinology and aging. U: Williams Textbook of Endocrinology,10. izdanje. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (ur.), Saunders, Philadelphia, USA, 2003: 1287-1301.
7. Morales A, Heaton JPW: Andropuse: a misnomer for a true clinical entity. J Urology 2000; 163: 705-712.
8. Petak S. Reproductive disorders. U: Evidence-based endocrinology. Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW. (Ured.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA,2003: 157-183.
9. Prelević GM. Klinička reproduktivna endokrinologija. Nauka, Beograd,1996.
10. Quinton R, Bouloux PMG. Male hypogonadism, infertility and impotence. U: Basic & Clinical Endocrinology,6. izdanje. Greenspan FS, Gardner DG (ur.), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York, USA,2001: 242-508.

## POREMEĆAJI U DIFERENCIJACIJI POLA

*Svetlana Vujović, Gordana Milić, Mirjana Stanić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## DISORDER OF SEX DIFFERENTIATION

*Svetlana Vujović, Gordana Milić, Mirjana Stanić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia  
13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Determinacija pola i njegova diferencijacija predstavljaju procese koji uključuju sukcesivno nastajanje hromozomskog pola u zigotu u momentu koncepcije, gonadnog pola i genitalnog aparata. Insuficijencija bilo kog stepena polnog razvoja, bez obzira na uzrok, može dovesti do promena u fenotipu, dvopolnosti, ili abnormalnosti polne funkcije koja se može ispoljiti posle polnog sazrevanja. Dijagnoza se mora postaviti što pre tokom života, često na rođenju. Neophodno je dobiti anamnezne podatke, kliničke karakteristike, uraditi kariotip, SRY gen, osnovne biohemijske analize, hormonske analize i uraditi odgovarajuće stimulacione i inhibicione testove. Od vizualizacionih metoda primenjuju se ultrasonografija, magnetna rezonanca, uretroskopija, laparoskopija, rendgenske metode sa kontrastom. Terapiju je neophodno započeti na vreme.

**Ključne reči:** determinacija, diferencijacija, pol.

### ABSTRACT

The components of an individual's sexual makeup are dominantly of one gender and confirm to the chromosomal pattern established in the zygote at the time of fertilization. Failure at any of the sequential stages of sexual development, whether the cause is genetic or environmental, can leave a profound effect on the phenotype and lead to complete sex reversal, various degrees of ambisexual development or less overt abnormalities in sexual function that first become apparent after sexual maturity. Diagnosis must be confirmed on time, often during the first few days of life. Anamnesis, clinical characteristics, kariotype, Y-linked gene SRY, biochemical parameters, hormonal analysis and stimulation and inhibition test have to be performed. Ultrasound, nuclear magnetic resonance, uretroscopy, laparoscopy, Ro graphy are needed. Therapy must be initiated on time, according to diagnosis.

**Key words:** determination, differentiation, sex.

### SKRAĆENICE

<b>ACTH</b> – adenokortikotropni hormon	<b>LH</b> – luteinizujući hormon
<b>AMH</b> – antimileroški hormon	<b>LHRH</b> – hormon koji oslobađa luteinizujući hormon
<b>DHEA (S)</b> – dehidroepiandrosteron (sulfat)	<b>KAH</b> – kongenitalna adrenalna hiperplazija
<b>DHT</b> – dihidrotestosteron	<b>17 KS</b> – 17 ketosteroidi
<b>DOC</b> – deoksikortikosteron	<b>17OHP</b> – 17 hidroksiprogesteron
<b>E1</b> – estron	<b>3β OHSD</b> – 3 β hidroksisteroid dehidrogenaza
<b>E2</b> – estradiol	<b>PRA</b> – aktivnost renina u plazmi
<b>FSH</b> – folikulostimulišući hormon	<b>SHBG</b> – globulin koji se vezuje za polne hormone (sex hormon binding globulin)
<b>hCG</b> – humani horionski gonadotropin	
<b>HMG</b> – humani menopauzni gonadotropin	
<b>HR</b> – hormon rasteinja	

## UVOD

Determinacija pola i njegova diferencijacija predstavljaju procese koji uključuju sukcesivno nastajanje hromozomskog (i genetskog) pola u zigotu u momentu koncepcije, gonadnog (primarnog) pola i genitalnog aparata. Pod uticajem genetskog sadržaja polne ćelije indukuju dalje formiranje praosnove u pravcu koji je opredeljen hromozomskim sastavom.

Na poremećaj u diferencijaciji pola treba sumnjati kada novorođenče ima:

- dvopolne genitalije
- ingvinalnu masu
- herniju
- uvećan klitoris
- nedovoljno razvijene genitalije
- kriptorhidizam
- hipospadiju.

Na timu stručnjaka (endokrinologa, pedijatra, hirurga, psihijatra) je da na osnovu kliničkih, genetskih, hormonskih, vizualizacionih metoda što pre postavi dijagnozu i informiše roditelje o prirodi poremećaja, prognozi i terapiji.

Napravljena je podela poremećaja u diferencijaciji pola na: poremećaje diferencijacije gonada, muški i ženski pseudohermafroditizam i neklasifikovane forme (Tabela 1).

## DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA

1. Anamneza: porodična istorija, trudnoća (virilizacija majke, upotreba hormona..)
2. Klinički pregled novorođenčeta, palpacija ingvinalne regije i labioskrotuma, rektalni pregled.

Tabela 1. Klasifikacija poremećaja polnog razvoja

<b>I Poremećaj diferencijacije gonada</b>
A) Disgeneza seminifernih tubula (Sy Klinefelter)
B) Sy disgeneza gonada i varijante (Sy Turner i dr.)
C) Kompletne i nekompletne forme disgeneze gonada
D) Pravi hermafroditizam
<b>II Ženski pseudohermafroditizam</b>
A) Izazvan androgenima
1. Fetalni uzrok:
• Kongenitalna adrenalna hiperplazija
• Deficit P450 aromataze (CYP 19)
• Mutacija gena za glikokortikoidni receptor
2. Majčin uzrok: jatrogeni, virilizacija, luteom trudnoće, neleženi KAH majke
3. Nedeterminisani uzrok: virilizacija?, luteom trudnoće
B) Nisu izazvani androgenima
<b>III Muški pseudohermafroditizam</b>
A) Izostanak odgovora testisa na hCG i LH (Agenezija Leydigovih ćelija ili hipoplazija zbog defekta receptora za hCG/LH)
B) Urođene greške biosinteze testosterona
1. Enzimski defekti koji pogađaju sintezu kortikosteroida i testosterona
• Deficit: StAR; bočnog lanca cleavage P450 c 17; 3 β HSD/Δ 4,5-izomeraze tip 2,17 α hidroksilaze/17,20 liaze,7-dehidroholesterol reduktaze
2. Enzimski defekti koji primarno pogađaju biosintezu testosterona u testisima
• Deficit: 17,20 liaze; deficit 17 β HSD dehidrogenaze
C) Defekti u target tkivima zavisnim od androgena
1. Rezistencija ciljnih organa na androgene (kompletna rezistencija /testisna feminizacija/; inkompletna /Sy Reifenstein/; rezistencija u normalnog muškarca)
2. Defekti u metabolizmu testosterona u perifernim tkivima: deficit 5α reduktaze
D) Disgenetski muški pseudohermafroditizam: XY gonadna disgeneza; XO/XY mozaik; Sy Denis-Drash (WT1 mutacija); Sy Fraiser (mutacija WT1); WAGR sy (WT1 delecija); Kampomelična displazija (SOX mutacija); SF1 mutacija; DAX1 (duplikacija); WNT4 (duplikacija); 9p-(DMTR1 delecija); 10q-; ATRX Sy; Sy regresije testisa.
E) Defekti sinteze, sekrecije ili odgovora na antimilerovski hormon
F) Majka je koristila progestagene
G) Supstance iz okoline
<b>IV Neklasične forme abnormalnog polnog razvoja</b>
A) U muškaraca: Hipospadija; dvopolne genitalije u XY muškarca sa sa anomalijama
B) U žena: odsustvo/abnormalan razvoj vagine, uterus i tuba (Sy Meyer-Rokitansky)

3. Kariotip je prvi imperativni korak u ispitivanju novorođenčeta kod koga postoji sumnja na postojanje poremećaja u diferencijaciji pola.
4. Biohemijske analize: kalijum, natrijum, glikemija i dr.  
Primer: hiperkalemija, hiponatremija, acidoza, hipoglikemija = KAH sa gubitkom soli
5. Hormonske analize:

A. 17 OH progesteron, androstenedion, testosteron

- 17 OH progesteron  $> 90 \text{ nM}/\ell$  (3000 ng/dl) u novorođenčeta starog 24 sata = KAH
- povišeni su i androstenedion i urinarna ekskrecija 17 KS. Normalno je 17 OHP povišen u krvi umbilikusa do  $50 \text{ nM}/\ell$  (1640 ng/dl), pada brzo po rođenju ispod  $10 \text{ nM}/\ell$  (100-200 ng/dl) za 24 sata.

**Paznja:** 17 OH progesteron može biti:

- nespecifično povišen prvih 5 dana u prevremeno rođenih;
- umereno povišen u: KAH-u zbog deficita  $11\beta$  OHSD (tip III),  $3\beta$  OHSD (tip IV);
- „nizak” u CYP 17 (tip IV) i CYP 11 A1 deficitu (tip IV) U KAH-u zbog deficita:
  - a) Aromataze CYP 19: povišeni su DHT i androstenedion.
  - b)  $21\text{OHSD}$ : povišeni su: 17 OHP, testosteron, androstenedion, DOC.
  - c)  $3\beta\text{OHSD}$ : povišeni su: 17 OH pregnenolon, DHEA i DHEAS
  - d)  $11\beta\text{OHSD}$ : povišeni su 17 OHP i 11 deoksikortizol, DOK, testosteron, a nizak PRA.
  - e)  $17\text{OHSD}$ : povišeni su: DOC, pregnandiol, progesteron  
Testosteron/androstenedion  $< 0,8$  ukazuje na postojanje KAH-a zbog deficita  $17\text{OHSD}$  3 (Diff.dg: Sy neosetljivosti na androgene).
  - f)  $18\text{OHSD}$ : povišeni su kortikosteron, DOC, a nizak aldosteron. DHT: nizak u deficitu  $5\alpha$  reduktaze.

B. FSH, LH, estradiol, estron, progesteron

- FSH, LH su visoki u odsustvu/nefunkcionalnosti gonada. Niski su u hipogonadotropnom hipogonadizmu. Ukoliko postoji ženski pseudohermafroditizam sa deficitom aromataze povišeni su androgeni i prekursori, FSH, a nemerljivi  $E_2$  i  $E_1$ . Progesteron je povišen u deficitu  $17\alpha$  hidroksilaze

C. Ostali hormoni:

- AMH- sekretuje se iz Sertolijevih ćelija u testisima do 10. godine života (koncentracija AMH se smanjuje prema 10. godini).
- Inhibin B – ukazuje na prisustvo i funkcionalnost Sertolijevih ćelija.
- Inhibin A – ukazuje na prisustvo folikula u ovarijumima pre 4. meseca ili posle 10.godine.
- ACTH – povišen u KAH-u, mutaciji gena za glukokortikoidni receptor, M. Cushing.
- Kortizol - nizak u deficitu  $17\alpha$  hidroksilaze; nizak/normalan u KAH-u; povišen u mutaciji gena za glukokortikoidni receptor.

- Aldosteron, PRA - aldosteron nizak, renin povišen u KAH-u sa gubitkom soli; nizak aldosteron i nizak renin u KAH-u zbog deficita  $11\beta$ OHSD; nizak renin u mutaciji gena za glukokortikoidni receptor.
- 11 deoksikortizol, DOC, kortikosteron: tri puta su povišeni u plazmi u KAH-u zbog deficita  $11\beta$ OHSD.
- Hormon rasteinja.

## 6. Endokrini testovi:

### HCG test

#### INDIKACIJE:

Ispitivanje funkcionalnosti tkiva gonada.

#### NORMALAN ODGOVOR

Skok testosterona/ estradiola, progesterona

#### NAČIN IZVOĐENJA

Izvadi se krv za: estradiol, testosteron, nekada i SHBG, androstenedion, progesteron, potom se da amp. hCG od 1500 ij./m<sup>2</sup>/dan tokom 3 dana, ili na 48 sati, ukupno 7 amp. im. Dan posle poslednje ampule uzimaju se uzorci krvi za iste hormone.

#### INTERPRETACIJA

- Ukoliko je posle 6. meseca života bazalni testosteron ispod 15 ng/dl, a posle hCG-a preko 40 ng/dl znači da postoje funkcionišuće Leydigove ćelije;
- ukoliko SHBG ne prati skok testosterona onda postoji kompletna rezistencija na androgene.

#### KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nepoznati.

### LHRH test

#### INDIKACIJE

Ispitivanje funkcionalnosti gonadotropa, sumnja na hipogonadotropni hipogonadizam.

#### NORMALAN ODGOVOR

Skok FSH (nesignifikantan/signifikantan, sporiji) i LH.

#### NAČIN IZVOĐENJA

U 8 sati ujutro izvadi se krv za FSH i LH. Potom se aplikuje amp. LHRH 100 µg iv. Krv za FSH i LH se ponovo uzima u 20. i 60. minutu. Retko se primenjuje duži test koji traje 24 sata, da bi se dobio odgovor FSH.

#### INTERPRETACIJA

Izostanak odgovora znači da ne postoje ili su afunkcionalni gonadotropi. Normalan odgovor ukazuje na očuvanu funkciju gonadotropa, a niski bazalni gonadotropini su posledica procesa u hipotalamusu.

## KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nepoznati

### ACTH test

#### INDIKACIJE

Neklasične forme deficita 21 hidroksilaze, 11 hidroskilaze; ukoliko je bazalni 17 OH progesteron iznad 6 nmol/ℓ.

#### NORMALAN ODGOVOR

Skok kortizola, 17 OHP, 17 OH pregnenolona, a u nekim formama KAH-a značajan skok DHEA (S), 11deoksikortizola.

#### NAČIN IZVOĐENJA

Izvadi se krv za: kortizol, 17 OH progesteron, 17 OH pregnenolon, androstenedion, DHEAS, 11 deoksikortizol, DOC, kortikosteron, zatim se aplikuje ampula ACTH iv., a posle 20 i 60 minuta ponovo uzimaju uzorci krvi za iste hormone.

#### INTERPRETACIJA

- neklasična forma KAH-a zbog deficita 21 hidroksilaze: značajan odgovor
- 17 OH progesterona, a još je markantniji porast 17 OH pregnenolon;
- KAH zbog deficita 11 β OHSD: značajan skok 11 deoksikortizola, DOC, kortikosterona.
- KAH zbog deficita 3β OHSD: 17 OH pregnenolon, DHEAS i odnos 17 OH pregnenolon/ kortizol su značajno povišeni.
- Diferencijalna dijagnoza KAH-a: ukoliko je 17OHP u 60. minutu: >90 nmol/ℓ = teška forma; 30-90 nmol/ℓ = srednje teška forma neklasičnog KAH-a; 21-30 nmol/ℓ heterozigot za KAH (kriptična forma); 15-21 nmol/ℓ = prenatlažen odgovor, ali najverovatnije NE postoji KAH; < 15 nmol/ℓ = isključen je KAH.

## KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nepoznati.

### Test tolerancije insulina (ITT)

#### INDIKACIJE

Sumnja na deficit u lučenju hormona rastenja (pr. Sy Šereševski-Turner, uz nizak rast), hipopituitarizam.

#### NORMALAN ODGOVOR

Skok hormona rastenja preko 10 ng/ml (po nekim autorima 20 ng/ml), ACTH preko 200 pg/ml, kortizola preko 450 (550 nmol/ℓ), skok prolaktina.

#### NAČIN IZVOĐENJA

Posle noći provedene u miru i 12 sati bez hrane, bolesniku se u ležećem položaju aplikuje heparinizirana kanila u venu. Posle 30 minuta test može da počne. Neophodno je prisustvo lekara sve vreme trajanja testa. Uzorci krvi za glikemiju, hormon rastenja (nekada prolaktin, kortizol, ACTH ako se ispituje hipopituitarizam) se uzimaju na 30 minuta tokom



120 minuta. Pad glikemije ispod 2,2 mmol/l, uz kliničku sliku hipoglikemije, potvrđuje ispravnost izvođenja testa.

#### INTERPRETACIJA

Izostanak odgovora bilo kog od hormona ukazuje na oštećenje na nivou hipotalamusa ili hipofize.

#### KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Dijabetes, epilepsija, hipokortizizam. Potencijalno je opasan zbog mogućnosti nastajanja hipoglikemijske kome, aritmije, epi napada.

#### **Test sa testosteronom:**

##### INDIKACIJE

Postojanje mikropenisa (kraći od 2,5 cm na rođenju) u fenotipskog muškarca.

##### NORMALAN ODGOVOR

Rastenje falusa (u cilju procene pola odgoja deteta).

##### NAČIN IZVOĐENJA

Testosteron enantat 25 do 50 mg i.m. jednom mesečno tokom 3 meseca.

##### INTERPRETACIJA

Ukoliko se falus ne poveća više od 2,0 + 0,6 cm očekuje se neadekvatno rastenje falusa u detinjstvu i pubertetu (2).

##### KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nepoznati.

#### **Deksametazonski test:**

##### INDIKACIJE

KAH, mutacija gena za glukokortikoidni receptor (rezistencija na kortizol), Sy Cushing.

##### NORMALAN ODGOVOR

Supresija kortizola, 17 OH progesterona, 17 OH pregnenolona, DHEAS testosterona.

##### NAČIN IZVOĐENJA

Pre testa se izvadi krv za testosteron, kortizol, androstenedion, 17 OH progesteron, DHEA, androstenedion, a potom 2 ili 3 dana oralno uzima Dexason a 0,5 mg na 6 sati (4 puta dnevno):

##### INTERPRETACIJA

- izostanak supresije kortizola ukazuje na Sy Cushing ili mutaciju gena za glukokortikoidni receptor
- u KAH-u postoji supresija 17 OH pregnenolona, 17 OHP, testosterona, DHEA

##### KONTRAINDIKACIJE I NEŽELJENI EFEKTI

Nepoznati.

P.S.Postoje i druge forme ovog testa: „screening“, Dex I, Dex II.

## 7. Vizualizacione metode

- Ultrasonografija
- Nuklearna magnetna rezonanca
- Uretroskopija
- Radiološke metode sa kontrastom
- Laparoskopija sa biopsijom gonada

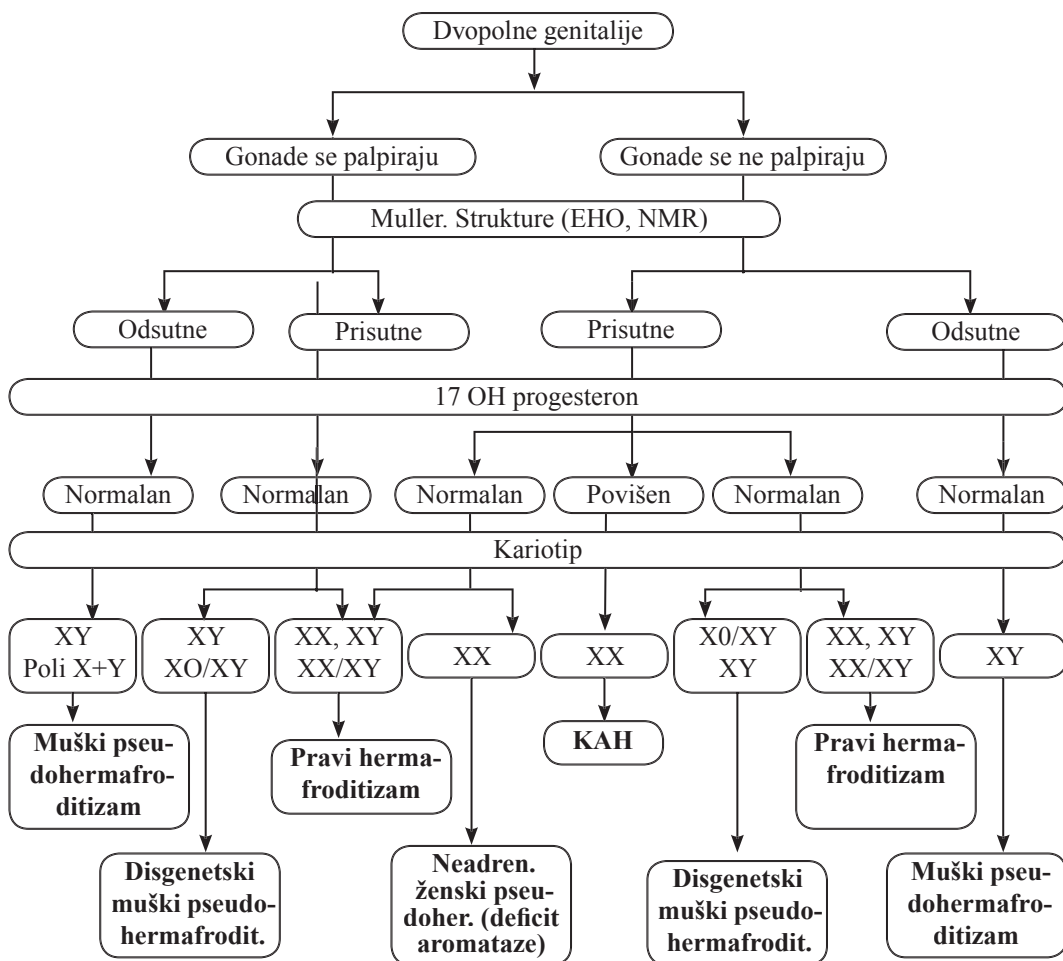
## 5. Ostale metode

- Molekularne studije: analiza CYP 21 gena iz bioptata horionskih čupica u 11-12. nedelji trudnoće predstavlja osnovu dijagnostike KAH-a
- SRY

## KLINIČKI ALGORITAM ZA ISPITIVANJE

Dat je u Shemi 1.

*Shema 1. Algoritam za ispitivanje dvopolnosti*



**Tabela 2. Normalne koncentracije hormona**

Hormon	Tečnost	Analiza	SI jedinice	Tradicional.	Konverz.
<b>ACTH</b>	P	RIA, IFA	1,3-16,7 pmol/l	6-76 pg/ml	0,22
<b>Aldosteron</b>	P	RIA	111-860 pmol/l	4-31 ng/dl	27,7
<b>Androstenedion</b>	S	RIA			
– muškarci			2,6-4,4 nmol/l	75-125 ng/dl	0,03
– žene-reproduk.			3,8-9,1 nmol/l	110-260 ng/dl	0,03
– menopauza			0,56-4,16nmol/l	16-120 ng/dl	0,03
<b>DHEA</b>	S	RIA, GH			
– muškarci			6-15 nmol/l	170-420 ng/dl	0,03
– žene			7-18 nmol/l	200-520 ng/dl	0,03
<b>DHEAS</b>	S	RIA, GH			
– muškarci			5,2-8,8 μmol/l	200-340 μg/dl	0,03
– žene			2,1-8,8 μmol/l	80-340 μg/dl	0,03
– menopauza			0,3-1,6 μmol/l	10-60 μg/dl	0,03
<b>DOC</b>	S	RIA, GH			
– deca			61-1030 pmol/l	2-34ng/dl	30,26
– odrasli			61-576 pmol/l	2-19 ng/dl	30,26
<b>11deoksikortizol</b>	S	RIA	<30 nmol/l	<1 μg/dl	
<b>Estradiol</b>	S	RIA			
– muškarci			0-184 pmol/l	0-50 pg/ml	3,67
– devojčice			0-73 pmol/l	0-20 pg/ml	3,67
– žene u reprodukt			84-1325 pmol/l	23-361 pg/ml	3,67
– menopauza			0-110 pmol/l	0-30 pg/ml	3,67
<b>Estriol u trudno</b>	S	RIA			
– 30-32 nedelje			7-42 nmol/l	2-12 ng/ml	3,47
– 33-35 nedelja			10-66 nmol/l	3-19 ng/ml	3,47
– 36-38 nedelja			17-94 nmol/l	5-27 ng/ml	3,47
– 39-40 nedelja			35-104 nmol/l	10-30 ng/ml	3,47
<b>Estron</b>	S	RIA			
– muškarci			37-185 pmol/l	10-50 pg/ml	3,7
– žene u fol.fazi			111-370 pmol/l	30-100 pg/ml	3,7
– žene u lutein.f.			333-592 pmol/l	90-160 pg/ml	3,7
– menopauza			74-148 pmol/l	20-40 pg/ml	3,7
<b>FSH</b>	S, P	RIA, IFA			
– dečaci do 8 god.			1,4-5,9 IU/l	0,3-1,3 ng/ml	4,5
– devojč.do 8 god			2,7-6,3 IU/l	0,6-0,8 ng/ml	4,5
– muškarci			0-22 IU/l	0-22 mE/ml	1
– žene u fol.fazi			0-20 IU/l	0-20 mE/ml	1
– žene u lutein.f.			5-40 IU/l	5-40 mE/ml	1
– menopauza			40-160 IU/l	40-160mE/ml	1

Nastavak **Tabele** na strani 84

Hormon	Tečnost	Analiza	SI jedinice	Tradicional.	Konverz.
<b>17OHpregnenolon</b>	S	RIA			
– dečaci pre pubert.			<3,0 nmol/l	<1,0 µg/l	3,03
– devojč.pre puber.			<3,0 nmol/l	<1,0µg/l	3,03
– muškarci			<6,0 nmol/l	<2,0µg/l	3,03
– žene u fol.fazi			<3,0 nmol/l	<1,0µg/l	3,03
– žene u lutein.fazi			<10,8 nmol/l	<3,6µg/l	3,03
– menopauza			<2,1 nmol/l	<0,07µg/l	3,03
<b>17OHprogesteron</b>	S,P	RIA,TH			
– dečaci pre pubert.			0,36-0,91nmol/l	12-30 ng/dl	0,03
– devojč.pre puber.			0,61-1,63nmol/l	20-54 ng/dl	0,03
– muškarci			0,61-6,1 nmol/l	20-200 ng/dl	0,03
– žene u folik.fazi			0,61-2,42nmol/l	20-80 ng/dl	0,03
– žene u lutein.fazi			2,72-9,2nmol/l	90-304 ng/dl	0,03
– menopauza			0-1,5 nmol/l	0-45 ng/dl	0,03
<b>17OH-kortikoidi</b>	U	KM			
– muškarci			8-33 µM/24 h	3-12 mg/24 h	2,75
– žene			5,5-27,6 µM/24	2-10mg/24 h	2,75
<b>Hormon rastenja</b>	S	RIA,IRMA			
– deca pre puberteta			0-88 pM/l	0-20 ng/ml	44
– odrasli			0-440 pmol/l	0-10 ng/ml	44
– u ITTu			>414 pM/l	>9 ng/ml	
<b>17 KS u urinu/24</b>	U	KM			
– deca do 10 god.			0,4-10,4µM/24	0,1-3 mg/24 h	3,46
– žene			10-52µM/24 h	3-15 mg/24 h	3,46
– muškarci			17-80 µM/24 h	5-23 mg/24 h	3,46
<b>Kortizol u 8 h</b>	S,P	RIA,IFA	138-690 nM/l	5-25µg/dl	27,59
<b>LH</b>	S	RIA,IRMA			
– deca pre pubert.			<5 IU/l	<5 mIU/ml	1
– žene u reproduk.			5-25 IU/l	5-25 mIU/ml	1
– menopauza			>50 IU/l	>50 mIU/ml	1
– muškarci			5-20 IU/l	5-20 mIU/ml	1
<b>PRA</b>	P	RIA	0,14-0,44ng/l/s	0,5-1,6 ng/ml/h	0,27
<b>Pregnandiol</b>	U	GH,KM			
– žene u folik.fazi			0,3-5,3µM/24h	0,1-1,3mg/24h	3,12
– žene u lutein.f.			3,7-29,6µM/24	1,2-9,5mg/24h	3,12
– muškarci			0,6-3,7µM/24h	0,2-1,2mg/24h	3,12
<b>Progesteron</b>	S	RIA			
– devojč.do 11 god.			<0,2 nmol/l	<20 ng/dl	0,03
– dečaci do 17 god.			0,6 nmol/l	<20 ng/dl	0,03

Hormon	Tečnost	Analiza	SI jedinice	Tradicional.	Konverz.
– muškarci			0,3/1,6 nmol/l	10/50ng/dl	0,03
– žene u folik.fazi			<1,6 nmol/l	<50 ng/dl	0,03
– žene u luteins.fazi			9,5-80 nmol/l	300-2500 ng/dl	0,03
– menopauza			<1,3 nmol/l	<40 ng/dl	0,03
– gravid.I tromesečje			26-140 nmol/l	725-4400ng/dl	0,03
– gravid.II tromesečje			62-262nmol/l	1950-8250 ng/d	0,03
– gravid.III tromeseč.			207-728nmol/l	6500-22900	0,03
<b>Prolaktin</b>	S	RIA, IRMA			
– žene			0-15µg/l	0-15 ng/ml	1
– muškarci			0-10µg/l	0-10 ng/ml	1
<b>Testosteron ukupni</b>	S, P	RIA			
– žene			0,7-3,1 nmol/l	20-90ng/dl	0,03
– muškarci			10,4-41,6nmol/l	300-1200ng/dl	0,03
<b>Testosteron slobod.</b>	S, P	RIA, IFA			
– dečaci 6-9 god.			0,1-1,0 nmol/l	3-30 ng/dl	0,03
– dečaci 15-17 god.			7,6-27,8 nmol/l	220-800 ng/dl	0,03
– muškarci			9,0-34,7 nmol/l	260-1000ng/dl	0,03
– devojčice 6-9 god.			0,06-0,69nmol/l	2-20ng/dl	0,03
– devojč. 15-17 god.			0,17-1,38nmol/l	5-40ng/dl	0,03
– žene			0,52-2,43nmol/l	15-70ng/dl	0,03
– menopauza			0,17-1,8nmol/l	5-51 ng/dl	0,03

## LITERATURA

1. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. Humana klinička endokrinologija. Obeležja, Beograd,2002.
2. Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early Determination of Androgen-Response is Important in the Management of Micropallus. Lancet 1987; 2:983-986.
3. Forest MG. Pattern of the Response of Testosterone and Its Precursor to Human hCG Stimulation in Relation to Age in Infants and Children. JCEM 1979; 49:132-137.
4. M.M.Grumbach, LA Hughes, FA Conte.Disorders of Sexual Differentiation. In: P.Reed, Larsen et all.Williams Textbook of Endocrinology. X ed. Saunders,2003.842-1000.
5. Nielsen J, Pelsen B.Follow up 20 Years later of 34 Klinefelter Males with Karyotype 47, XXY and 16 Hypogonadal Male with Karyotype 46, XY. Hum Genet 1987; 77:188-192.
6. Saenger P, Pasquino AM. Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21. Century. Amsterdam, Elsevier,2001.
7. Bertelloni S, Federico G, Barincelli GI et all. Biochemical Selection of Prepubertal Patients with Androgen Insensitivity Syndrome by SHBG Response to the Human Chorionic Gonadotropin Test. Pediatr Res 1997; 41:266-271.

8. Pang S, Levine LS, Chow D et al. Dihydrotestosterone and Its Relationship to Testosterone in Infancy and Childhood. *J. Clin End Met* 1979; 48:821-6.
9. Levitt SB, Kogan SJ, Engel RM et al. The Impalpable Testis: a Rational Approach to Management. *J Urol* 1978; 120:515-20.

## POREMEĆAJI METABOLIZMA KALCIJUMA

*Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Miroљub Ilić, Radmila Đomlija*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,  
Dr Subotića 13, Beograd, Srbija*

## DISORDERS OF CALCIUM METABOLISM

*Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Miroљub Ilić, Radmila Đomlija*

*Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases,  
13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Dvovalentni katjon kalcijum igra ključnu ulogu u ćelijskoj fiziologiji i regulaciji metabolizma. Dijagnostička evaluacija pacijenata sa poremećajima metabolizma kalcijuma iziskuje detaljno razumevanje homeostaze minerala i poznavanje relevantnih laboratorijskih testova. Uzroci hipokalcemije i hiperkalcemije se dijagnostikuju kliničkim ispitivanjima koja obuhvataju a) detaljne anamnestičke podatke, b) fizikalni pregled, c) biohemijske i hormonske analize, d) vizualizacione metode, i e) dinamske testove. Mnogo godina unazad dijagnostikovanje i praćenje metaboličkih bolesti koštanog sistema kao i Padžetove bolesti bilo je bazirano prvenstveno na radiografijama kostiju, i određivanju serumskih nivoa kalcijuma, fosfora i alkaline fosfataze. Odnedavno, razvoj i drugih metoda je značajno unapredio naše razumevanje i pouzdanost u dijagnostikovanju ovih poremećaja. Navedeni metodi obuhvataju biopsiju kosti uz korišćenje obeleživača, određivanje koštane gustine i određivanje serumskih i urinarnih markera formiranja i razgradnje kosti.

**Кljučne reči:** metabolizam kalcijuma, metaboličke bolesti koštanog sistema, dijagnostičke procedure

### ABSTRACT

Divalent cation calcium serves a central role in cellular physiology and metabolic regulation. The diagnostic evaluation of patients with disordered calcium metabolism requires a thorough understanding of mineral homeostasis and an appreciation of the relevant laboratory tests. Causes of Hypocalcaemia or hypercalcaemia are diagnosed through clinical investigations that include: a) detailed clinical history, b) physical examination, c) biochemical and hormonal analyses, d) visualization methods, and e) dynamic tests. For many years the diagnosis and management of metabolic bone diseases, as well as Paget's disease, have been based primarily on bone radiographs and serum chemistries such as calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase. Recently the development of other tools has greatly enhanced our understanding and diagnostic accuracy in these disorders. These tools have included bone biopsy with labeling, bone densitometry, and serum and urine markers of bone formation and resorption.

**Key words:** calcium metabolism, metabolic bone diseases, diagnostic algorithms

### SKRAĆENICE

<b>ACTH</b>	– adrenokortikalni hormon	<b>FHH</b>	– familijarna hipokalcirijska hiperkalcemija
<b>CaE</b>	– ekskrecija kalcijuma	<b>FSH</b>	– folikulostimulirajući hormon
<b>cAMP</b>	– ciklični adenozin monofosfat	<b>GFR</b>	– nivo glomerularne filtracije
<b>BMD</b>	– bone mineral density, koštana gustina	<b>ICMA</b>	– imunohemiluminometrijski metod
<b>CT</b>	– kompjuterizovana tomografija	<b>IRMA</b>	– imunoradiometrijski esej
<b>DXA</b>	– dvostruko energetske apsorptimetrija X zracima (dual energy x-ray absorptiometry, DXA)	<b>LH</b>	– luteinizirajući hormon
<b>EKG</b>	– elektrokardiografija	<b>MEN I</b>	– multipla endokrina neoplazija tip I
		<b>MEN II</b>	– multipla endokrina neoplazija tip II

**1,25 (OH)<sub>2</sub>D** – 1,25 dihidroksi vitamin D  
**25- (OH) D** – 25 hidroksi vitamin D  
**PTH** – paratiroidni hormon  
**PHP 1A** – pseudohipoparatiroidizam tip 1A  
**PPHP** – pseudopseudohipoparatiroidizam  
**PHP 1B** – pseudohipoparatiroidizam tip 1B  
**PTHrP** – paratiroidnom hormonu srodan protein

**QCT** – kvantitativna kompjuterizovana tomografija  
**QUS** – kvantitativni ultrazvuk  
**SZO** – Svetska Zdravstvena Organizacija  
**TmP** – tubularni maksimum za fosfor  
<sup>99m</sup>Tc – tehnecijum 99 m

## HIPERKALCEMIJA

Hiperkalcemija može nastati kao posledica povećane apsorpcije iz creva, smanjene urinarne ekskrecije ili povećane resorpcije kosti. Najčešći uzroci hiperkalcemije su: hiperparatiroidizam i hiperkalcemija u pacijenata sa malignom bolešću, a svi ostali uzroci su znatno redi. Etiološki faktori hiperkalcemije prikazani su u Tabeli 1.

*Tabela 1. Etiologija hiperkalcemije*

<b>PTH-zavisna hiperkalcemija</b>	<b>PTH-nezavisna hiperkalcemija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Primarni hiperparatiroidizam</li> <li>● Tercijarni hiperparatiroidizam</li> <li>● Familijarna hipokalcurična hiperkalcemija</li> <li>● Hiperkalcemija indukovana litijumom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Neoplazme               <ul style="list-style-type: none"> <li>– PTH-related protein-zavisna</li> <li>– Ostali humoralni sindromi</li> <li>– Osteolitičke metastaze</li> </ul> </li> <li>● Povećanje nivoa Vitamina D/1,25 (OH)<sub>2</sub>D               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unos Vitamina D hranom</li> <li>– Intoksikacija 1,25-Dihidroksi Vitaminom D</li> <li>– Površinski analozi Vitamina D</li> <li>– Granulomatozne bolesti</li> <li>– Williamsov sindrom</li> </ul> </li> <li>● Tireotoksikoza</li> <li>● Adrenalna insuficijencija</li> <li>● Bubrežna insuficijencija               <ul style="list-style-type: none"> <li>– akutna bubrežna insuficijencija</li> <li>– hronična bubrežna insuficijencija sa aplastičnom koštanom bolešću</li> </ul> </li> <li>● Imobilizacija</li> <li>● Jansenova bolest</li> <li>● Lekovi               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intoksikacija Vitaminom D</li> <li>– Mleko-alkalni sindrom</li> <li>– Tiazidni diuretici</li> <li>– Teofilin</li> </ul> </li> </ul>

## Klinička prezentacija

Kliničko ispoljavanje hiperkalcemije bez obzira na uzrok obuhvata pojavu opšte slabosti, konfuzije, depresije, anoreksije, gastrointestinalnih tegoba, povraćanja, zatvora, poremećaja bubrežne funkcije sa tubularnim defektima i poliurijom. Elektrokardiografski se detektuje ST



depresija i skraćen QT interval. Simptomi zavise od brzine razvoja i stepena hiperkalcemije i obično se javljaju se kada je nivo kalcijuma preko 2.9 mmol/ℓ.

### Kliničko ispitivanje

Hipeparatireoidizam i hiperkalcemija kod malignih bolesti javljaju se deset puta češće u poređenju sa ostalim uzrocima hiperkalcemije.

Kliničko ispitivanje hiperkalcemije obuhvata:

1. Uzimanje anamnestičkih podataka:
  - a) porodična anamneza hiperkalcemije u okviru MEN sindroma ili familijarna hipokalcemijska hiperkalcemija (FHH); obavezan je genski skrining kod pacijenata sa hiperplazijom paraštitastih žlezdi
  - b) podaci o unosu mleka i antacida („mleko-alkalni“ sindrom), tiazida, litijuma, visokih doza vitamina A ili D
  - c) ispitati da li pacijent ima bolove u kostima (multipli mijelom, metastaze), ili abdominalne bolove (pankreatitis, peptički ulkus)
2. Fizikalni pregled
  - a) tragati za postojanjem neoplazmi (npr. pluća, dojka,)
  - b) pregled očiju (trakasta keratopatija - nalazi se na lateralnim ili medijalnim marginama korneje)
3. Biohemijske i hormonske analize
  - a) početne laboratorijske analize bi trebalo da obuhvate određivanje: serumskog kalcijuma, albumina, fosfora, magnezijuma, alkalne fosfataze, elektrolita, uree, kreatinina, i kalcijuma u 24-časovnom urinu. Takođe je potrebno uraditi i elektroforezu proteina plazme i urina (isključiti mijelom). Ispitati funkciju štitaste žlezde (isključiti hipertireozu), odrediti krvnu sliku i SE. Proveriti Na i K, (isključiti Addisonovu bolest), ukoliko postoji sumnja odrediti ACTH i kortizol. Ako je potrebno uraditi i kratki *Synacthen* test
  - b) određivanje nivoa vitamina u serumu - ako anamnestički podaci sugerišu povećan unos vitamina D ili A
  - c) nivo kalcijuma uvek treba korigovati u odnosu na nivo albumina u plazmi, dodati ili oduzeti 0.02 mmol za svaki 1 g/ℓ odstupanja albumina. Ukoliko je nivo korigovane kalcemije nekonkluzivan potrebno je odrediti nivo jonizovanog kalcijuma
  - d) određivanje vrednosti PTH – za razlikovanje hiperkalcemije u primarnom hiperparatireoidizmu od hiperkalcemije uzrokovane malignitetom. Dijagnozu primarnog hiperparatireodizma potvrđujemo povišenim vrednostima PTH. Snižena vrednost PTH, ukazuje na ne-paratiroidne uzroke (malignitet). Normalna vrednost PTH - može ukazivati na paratiroidnu hiperaktivnost, nekompletnu supresiju ili na poremećeni kalcijumski senzor – familijarna hipokalcemijska hiperkalcemija (FHH)
  - e) u 24h urinu odrediti kalcijum i kreatinin. Hiperkalciuriju je neophodno detektovati da bi se isključilo FHH, kod koje je 24-časovna urinarna ekskrecija kalcijuma (CaE) niska

- f) odrediti tubularnu resorpciju fosfora. Niska tubularna resorpcija fosfora sugeriše malignitet kao uzrok hiperkalcemije
4. Elektrokardiografija (registruje skraćen QT interval).
  5. Ultrazvuk vrata (pokušaj lokalizacije izmenjenih paratiroidnih žlezdi
  6. Radiografska evaluacija
    - a) RTG srca i pluća
    - b) Nativni snimak abdomena
    - c) RTG skeleta (postojanje subperiostalne resorpcije kosti – sugeriše hiperparatireoidizam, litičke lezije – sugerišu postojanje maligniteta)
  7. određivanje urinarnog cAMP – povišen nivo urinarnog cAMP sugeriše primarni hiperparatireoidizam, međutim i neki neparatiroidni maligniteti mogu izazvati povišene nivoje urinarnog cAMP; ne određuje se rutinski.
  8. određivanje paratiroidnom hormonu sličnog proteina (*parathyroid hormone like protein*, PLP) koji je povišen kod hiperkalcemije u malignitetima (npr. tumor dojke i bubrega). Ne određuje se rutinski.
  9. određivanje osteokalcina (niska vrednost sugeriše malignitet, povišena primarni hiperparatireoidizam)

### Specifični problemi

Potencijalne dijagnostičke dileme:

- FHH – diferencijacija uz korišćenje CaE ( $<0.01$  mmol/l)
- Dugotrajni nedostatak vitamina D gde prateća osteomalacija i malapsorpcija kalcijuma mogu maskirati hiperkalcemiju koja postaje očigledna samo nakon nadoknade vitamina D

### Lokalizacija ektopičnih paratiroidnih žlezda:

Predstavlja sastavni deo preoperativnog ispitivanja i nije indikovana u okviru inicijalne dijagnoze hiperparatireoidizma.

- Eksplozacija vrata od strane iskusnog hirurga je optimalni prvi korak.
- Nakon negativne eksplozacije vrata od strane hirurga mogu biti neophodne i druge tehnike koje obuhvataju:
  - CT vrata i medijastinuma
  - Po potrebi angiografija
  - $^{99m}\text{Tc}$  – sestamibi
  - Talijum/tehnećijum subtrakcioni scanning (manje senzitivniji metod)
  - U slučaju ektopično postavljene žlezde u medijastinumu potrebno je uraditi selektivnu vensku kataterizaciju sa određivanjem PTH

## HIPOKALCEMIJA

Hipokalcemija najčešće nastaje kao posledica smanjene sekrecije PTH ili usled nemogućnosti oslobađanja kalcijuma iz kosti. Etiološki faktori hipokalcemije prikazani su u Tabeli 3.

**Tabela 3. Etiologija hipokalcemije**

### **Hipoparatiroidizam**

- destrukcija paratiroidnih žlezda
  - autoimuno
  - hirurški
  - radijacija
  - infiltracija
- izostanak razvoja paratiroidnih žlezda
  - izolovano, na pr. povezano sa X-hromozomom
  - sa ostalim abnormalnostima, na pr. DiGeorge sindrom (aplazija timusa, imunodeficijencija i srčane abnormalnosti)
- smanjena sekrecija PTH
  - deficit magnezijuma
  - povećana aktivnost kalcijum osetljivog receptora
- poremećaj delovanja PTH
  - pseudohipoparatiroidizam-usled abnormalnosti G proteina

### **Smanjenje nivoa 1,25 (OH)<sub>2</sub>D**

- lekovi, kao na primer ketokonazol
- akutni pankreatitis
- akutne sistemske bolesti

### **Smanjeno oslobađanje kalcijuma iz kosti**

- osteomalacija
  - deficit vitamina D
  - rezistencija na vitamin D
  - bubrežna insuficijencija
- inhibicija resorpcije kosti
  - lekovi koji izazivaju hipokalcemiju na pr. cisplatin, kalcitonin, oralni fosfati
- povećano preuzimanje kalcijuma u kosti
  - osteoblastne metastaze
  - sindrom gladnih kostiju

### **Vezivanje kalcijuma iz cirkulacije**

- povećano vezivanje za albumin u alkalozii
- akutni pankreatitis
  - formiranje kalcijumskih saopuna from autodigestion of fat
  - poremećen metabolizam PTH i vitamina D
  - infuzija fosfata
- višestruke transfuzije krvi – vezivanje za citrate

### **Klinička prezentacija:**

Klinička prezentacija hipokalcemije je najvećim delom rezultat povećane neuromišićne ekscitabilnosti (parestezije, tetanija, grčevi i psihoorganski sindrom, ili taloženje kalcijumovih soli (katarakta, kalcifikacije bazalnih ganglija), pri čemu simptomi odražavaju težinu i/ili brzinu nastanka metaboličkih abnormalnosti.

Kada postoji manji stepen neuromišićne ekscitabilnosti detektuju se Chvostek-ov i Trousseau-ov znak.

- *Chvostekov* znak se ispoljava grčenjem ugla usana pri kuckanju ispred ušne školjke u predelu n.facijalisa. Pozitivan znak se iskazuje kao grčenje ugla usana. Blago

grčenje usana se viđa u oko 15% zdravih žena, a veće grčenje mišića lica ukazuje na hipokalcemiju ili hipomagnezemiju.

- *Trousseau* znak nastaje kao posledica prekida dostave krvi u ruku po naduvavanju manžetne aparata za pritisak postavljene na nadlakticu u trajanju od 3 minuta. Pozitivan znak se manifestuje pojavom karpalnog spazma praćenog bolnim parestezijama.

### **Kliničko ispitivanje:**

Kliničko ispitivanje hipokalcemije se zasniva na sprovođenju biohemijskih, hormonskih analiza, Elsworth- Howardovog testa i RTG kranijuma.

1. Biohemijske i hormonske analize obuhvataju određivanje:
  - Kalcijuma u serumu
  - Serumskih albumina (u cilju isključivanja hipoalbuminemije)
  - Vitamina D
  - Uree i kreatinina (u cilju isključivanja bubrežne insuficijencije)
  - Serumskog magnezijuma (u cilju isključivanja teške hipomagnezemije)
  - Serumskog fosfora, alkalne fosfataze (u cilju razlikovanja hipoparatiroidizma od deficita vitamina D).
  - Nivoa PTH (značajno povišen PTH ukazuje na pseudohipoparatiroidizam, umereno povišen PTH ukazuje na deficit vitamina D dok snižen PTH ukazuje na hipoparatiroidizam)
2. Elsworth-Howardovog test ako se sumnja na pseudohipoparatiroidizam
3. Vizualizacione metode
  - RTG kranijuma (kod hronične hipokalcemije može se videti kalcifikacije bazalnih ganglija)

### **DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI**

Testiranje funkcije paraštitastih žlezdi obuhvata određivanje parametara u serumu i urinu. U svežem serumu određuju se: kalcijum, fosfor, magnezijum, alkalna fosfataza, intaktni PTH, 25- (OH) D,  $1\alpha, 25\text{- (OH)}_2\text{D}$  i osteokalcin. U najvećem broju slučajeva ovi parametri omogućavaju postavljenje dijagnoze, a ređe je potrebno odrediti i jonizovani kalcijum, koji se meri u heparinizovanoj krvi.

Osim kreatinina sve što se određuje u urinu zavisi od unosa hranom, zbog čega se ovi parametri određuju nakon noćnog gladovanja. U 24 h urinu se određuje kalcijum, fosfor, magnezijum i cAMP (ne radi se rutinski) i kreatinin. Uzorak se sakuplja u 6N HCl.

### **A. PARAMETRI KOJI SE ODREĐUJU U SERUMU**

#### **Ukupni Ca**

##### **UZORKE UZIMATI**

Našte, bez poveske (izbegavati vensku stazu), uzeti 1 ml venskog uzorka krvi. Tri dana pre uzimanja uzorka pacijent bi trebalo da bude na dijeti sa normalnim unosom kalcijuma (800 mg/dan ili 15-20 mmol/dan).

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Hemoliza uzorka krvi, dehidracija pacijenta ili hiperproteinemija, diluciona hipervolemija, iv. primena NaCl, ili uzimanja Bromsulfaleina 2 dana pre uzimanja uzorka krvi za određivanje kalcijuma.

Korigovani ukupni serumski Ca (mg/dl) = izmereni ukupni serumski Ca (mg/dl) + 0.8 × [4-koncentracija albumina (g/dl) ]

Korigovani ukupni serumski Ca = izmereni ukupni serumski Ca (mmol/l) + 0.02 X [40- albumina (g/dl) ]

Koncentracije kalcijuma izražene u mmmol/l ili mEq/l mogu se izraziti u mg/dl množenjem sa faktorom 4. odnosno 2.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

Automatizovana kalorimetrijska tehnika, atomska apsorptivna spektrofotometrija.

#### PRIMEDBE

Vrednosti ukupnog serumskog kalcijuma u muškaraca su za oko 0.2 md/dl više nego u žena do 60 godine starosti, a potom su vrednosti identične.

#### NORMALNE VREDNOSTI

Prikazane su u Tabeli 2.

### Jonizovani Ca

#### UZORKE UZIMATI

Izjutra, našte. Pacijent mora da leži barem 30 min. pre vađenja krvi, a epruveta ne sme da sadrži heparin (zbog tendencije ka prikazivanju nižih vrednosti u ukupnoj heparinizovanoj krvi usled vezivanja kalcijuma za heparin). Takođe epruvete moraju biti ispunjene uzorkom krvi do vrha, a uzorak odmah stavljen na led. Uzorke uzimati u anaerobnim uslovima.

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Produženo izlaganje seruma vazduhu, acidoza ili alkalozna (dovode do izmena nivoa jonizovanog kalcijuma, istovremeno ne utičući na vrednost ukupnog kalcijuma), acidoza je povezana sa smanjenim vezivanjem kalcijuma za proteine i porastom jonizovanog kalcijuma, dok je alkalozna povezana sa padom nivoa jonizovanog kalcijuma.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

Selektivne elektrode za merenje jonizovanog kalcijuma u krvi.

#### NORMALNE VREDNOSTI

<b>U odraslih:</b>	
Serum	1.16-1.32 mmol/l
Plazma	1.03-1.23 mmol/l
Puna krv	1.15-1.27 mmol/l

## Fosfor

### UZORKE UZIMATI

Izjutra, našte, (1 ml krvi), izbegavati povećan unos antacida, laksativa i preparata koji sadrže natrijum fosfat pre uzimanja uzoraka krvi.

### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Hemoliza uzorka može dati lažno više vrednosti, unos hrane pre uzimanja uzorka može dati lažno niže vrednosti fosfora.

### PRINCIP ODREĐIVANJA

Kolorimetrijski esej

### PRIMEDBE

Vrednosti su nešto više u dece nego u odraslih, a takođe vrednosti nivoa fosfora u krvi variraju mnogo više nego vrednosti kalcijuma.

### NORMALNE VREDNOSTI

Prikazane su u Tabeli 2.

*Tabela 2. Normalne vrednosti kalcijuma, fosfora, albumina, alkalne fosfataze, PTH i 25 OH vitamina D u plazmi*

Kalcijum	2.2 – 2.6 mmol/l
Fosfor	0.7 – 1.2 mmol/l
Albumin	35-50 g/l
Alkalna fosfataza	35 – 130 U/l (odrasli)
Paratiroidni hormon (PTH)	10 – 55 pmol/ml
25 OH vitamin D	19 – 107 nmol/l

## Magnezijum

### UZORKE UZIMATI

Uzorke uzimati izjutra našte, (1 ml krvi). Nije neophodno voditi računa o ishrani pre uzimanja uzoraka, izbegavati uzimanje antacida, laksativa ili drugih lekova koji sadrže magnezijum.

### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Hemoliza može prouzrokovati lažno više vrednosti magnezijuma, terapija glukuronskom kiselinom može interferirati sa kolorimetrijskim metodom određivanja magnezijuma, prolongirana intravenska primena fizioloških ili drugih rastvora, hiperalimentacija ili prolongirana nazogastrična sukcija može prouzrokovati lažno niže vrednosti, kao i hiperbilirubinemija. Prolongirano korišćenje agenasa koji sadrže magnezijum (antacidi, laksativi), kao i litijuma ili salicilata naročito u slučaju bubrežne bolesti može dati lažno više vrednosti magnezijuma. Hemoliza, dehidracija i produženo stajanje usled hemokoncentracije, takođe, mogu dati lažno povišene vrednosti magnezijuma.

## PRINCIP ODREĐIVANJA

Atomska apsorbivna spektrofotometrija. Jonizovani magnezijum se može meriti korišćenjem jon specifičnih elektroda, ali se ova tehnika uglavnom koristi samo u visoko specijalizovanim istraživačkim centrima.

## PRIMEDBE

Nutritivni status je značajan za interpretaciju rezultata, nivo magnezijuma može biti nizak nakon hirurške intervencije u terapiji hiperparatireoidizma.

## NORMALNE VREDNOSTI

U odraslih, 0.65-1.25 mmol/l

## Alkalna fosfataza

### UZORKE UZIMATI

Izjutra našte, (1 ml krvi), nakon 10-12h sati prekonocnog gladovanja

### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Lažno pozitivne vrednosti mogu se dobiti u teškoj osteomalaciji, rezultati mogu biti nepouzdati u uslovima terapije sa 1,25 (OH) D2. Takođe, na rezultate mogu uticati: hemoliza uzorka, hepatotoksični lekovi 12h pre uzimanja uzorka, dok se lažno pozitivni rezultati mogu dobiti i u slučaju uzimanja hrane pre vađenja krvi ili čuvanja uzoraka na sobnoj temperaturi.

## PRINCIP ODREĐIVANJA

Kolorimetrijski esej

## PRIMEDBE

Nedovoljno senzitivna pokazatelj osteoblastne aktivnosti. Nespecifična s obzirom da je prisutna u jetri, bubrezima, crevima, placenti, zbog čega je neophodno određivanje izoenzima. Diferencijacija jetrinih i koštanih izoenzima je teška, jer su kodirani istim genom. Za razlikovanje ove dve forme izoenzima koristi se esej sa monoklonskim antitelima.

## NORMALNE VREDNOSTI

Kod odraslih su		20-75 iU/l.
U žena	premenopauzno	< 15 ng/ml
	postmenopauzno	4.4-23 ng/ml
U muškarac		4.3-19 ng/ml

## PTH

### UZORKE UZIMATI

Preporučuje se uzimanje uzoraka krvi izjutra, našte (7 ml krvi). Poželjno je da se uzorci krvi uzimaju u pacijenata koji su bili 3-5 dana na dijeti sa ograničenim unosom kalcijuma oko 400 mg/dan. Krv uzimati u epruvetu za venepunkciju koja se zatim ostavi da koagulira na sobnoj temperaturi. Uzorak bi potom trebalo staviti na led i centrifugirati u hladnoj centrifugi,

a odvojeni serum čuvati na -20 C° do određivanja. Neadekvatno uzimanje i deponovanje uzoraka može rezultirati gubitkom merljivog PTH naročito kada se određuje intaktni PTH.

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Lipemični uzorci, ingestija mleka pre uzimanja uzoraka krvi može dati lažno niske vrednosti, i radizotopsko ispitivanje o kviru 7 dana pre uzimanja uzorka krvi za određivanje PTH može uticati na rezultat.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

Imunoradiometrijski esej (IRMA), imunohelektrolimometrijski (ICMA).

#### PRIMEDBE

U slučaju da se uzorci krvi za određivanje PTH uzimaju iz vena vrata (da bi se isključilo postojanje paratiroidnog adenoma) neophodno je dobijeni rezultat uporediti sa rezultatom PTH dobijenim iz perifernih vena. Uzimanje uzoraka krvi iz vena vrata može pomoći da se potvrdi dijagnoza hiperparatireoidizma s obzirom da je nivo PTH u uzorcima krvi iz ovih vena značajno viši u odnosu na nivo u perifernim venama.

#### NORMALNE VREDNOSTI

Prikazane su u Tabeli 2.

### **PTHrP**

#### UZORKE UZIMATI

Izjutra, našte u posebno pripremljene epruvete koje sadrže inhibitore proteaze i antikoagulanse, do određivanja uzorci se čuvaju na -20°C.

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Nepravilno uzimanje i čuvanje uzoraka

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

Radioimunometrijski esej i C-terminalni radioimunoesej

#### PRIMEDBE

Ovi imunoeseji ne pokazuju ukrštenu reaktivnost sa PTH i iskazuju niske ili nemerljive vrednosti u zdravih osoba kao i u pacijenata sa primarnim hiperparatireoidizmom, a takođe i u pacijenata sa hiperkalcemijom porekla metastaza u kostima. Vrednosti karboksiterminalnog dela PTHrP mogu biti povišene u osoba u kojih GFR opada, ispod 20 ml/min. Pacijenti sa humoralnom hiperkalcemijom u malignitetima (HHM) mogu imati povišene vrednosti cirkulišućeg PTHrP. Pored toga izvesni pacijenti sa malignom bolešću i normalnim serumskim kalcijumom mogu imati blago povišen nivo PTHrP, pri čemu će se u nekih vremenom razviti hiperkalcemija i HHM. Iako ovi rezultati sugerišu da PTHrP može biti koristan tumorski marker povišen nivo PTHrP može biti povezani i sa hiperkalcemijom koja se javlja u nekim slučajevima masivne benigne hiperplazije dojski, limfedema ili feohromocitoma.



## Vitamin D

### UZORKE UZIMATI

Izjutra našte, (3m<sup>l</sup> krvi)

### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Nedostatak fosfora u ishrani može prouzrokovati snižene vrednosti 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, kao i neizlaganje suncu.

### PRINCIP ODREĐIVANJA

HPLC i radioimunosej

### PRIMEDBE

25 (OH) D koristi se za dijagnozu hiperkalcemije usled povećanog unosa vitamina D hranom, za dijagnozu hipokalcemije usled smanjenog unosa vitamina D, malapsorpciji ili kod teškog oboljenja jetre. Sniženi nivo 25 (OH) D se nalaze u pacijenata sa hipoproteinemijom usled nedostatka vezujućeg proteina za vitamin D. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D se koristi za evaluaciju pacijenata sa stečenim ili naslednim poremećajima metabolizma 25 (OH) D. Nivo 1,25 (OH)<sub>2</sub>D varira u zavisnosti od unosa kalcijuma hranom.

### NORMALNE VREDNOSTI:

Vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol): 1-10 ng/m<sup>l</sup> primarno odražava sintezu u koži pod uticajem sunca; 25 (OH) D: 10-80 ng/m<sup>l</sup>; 1,25 (OH) D: 15-60 pg/m<sup>l</sup> fiziološki aktivni metabolit vitamina D

## Osteokalcin

### UZORKE UZIMATI

Izjutra, našte

### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Produkcija osteokalcina zavisi od 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, vitamina K i povišena je u bubrežnoj insuficijenciji. Povišen je u primarnom hiperparatireoidizmu, kod terapije vitaminom D i dilantinom, u periodu rasta, kao i u akromegaliji. Snižen je u hipoparatireoidizmu.

Princip određivanja

Radioimunoesej

### PRIMEDBE

Koristi se kao najbolji marker formiranja kosti (osteoblastna aktivnost), koristan je za praćenje efekata terapije u osteoporozi i u prisustvu metastaza u kostima. Dovoljno je senzitivna i za praćenje odgovora na fizičku aktivnost.

## NORMALNE VREDNOSTI:

Žene	premenopauzno	0.4-8.2 ng/ml
	postmenopauzno	1.5-11 ng/ml
Muškarci		3-13 ng/ml
Deca	(2-17 god)	2.8- 41 ng/ml

## B. PARAMETRI KOJI SE ODREĐUJU U URINU

### Kalcijum

#### UZORKE UZIMATI

24h urin sakupljati u posudu od 3l u koju se doda 10ml 6N HCL. Na posudi napisati tačan datum i vreme početka sakupljanja uzorka. Tri dana pre uzimanja uzorka pacijent bi trebalo da bude na dijeti sa normalnim unosom kalcijuma (800 mg/dan ili 15-20 mmol/dan).

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Ne dodavanje HCL može dati lažno niže rezultate, kao i povećan nivo fosfata u urinu.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

24 uzorak urina, ili ekskrecija urinarnog Ca našte korigovana prema ekskreciji kreatinina

#### PRIMEDBE

Marker resorpcije kosti, odražava izloženost bubrega kalcijuma, ne poseduje senzitivnosti specifičnost, zavisi od unosa kalcijuma hranom i preciznosti sakupljanja uzorka urina.

#### NORMALNE VREDNOSTI:

24h uzorak 2.5-6.2 mmol/dan

Ekcrcija Ca u urinu izračunava se prema formuli:

$$\text{CaE} = [\text{Ca u urinu}] / [\text{kreatinin u urinu}] \times [\text{kreatininu plazmi}]$$

Ako su sve koncentracije izražene u mmol/l normalan opseg je < 0.05 mmol/l u glomerularnom filtratu. U FHH < 0.01mmol/l

### Fosfor

#### UZORKE UZIMATI

24h urin sakupljati u posudu od 3l u koju se doda 10ml 6N HCL. Na posudi napisati tačan datum i vreme početka sakupljanja uzorka. Tri dana pre uzimanja uzorka pacijent bi trebalo da bude na dijeti sa normalnim unosom kalcijuma (800 mg/dan ili 15-20 mmol/dan).

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Ne dodavanje HCL može dati lažno niže rezultate, kao i povećan nivo fosfata u urinu.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

24 uzorak urina, ili ekskrecija urinarnog fosfora našte korigovana prema ekskreciji kreatinina

#### NORMALNE VREDNOSTI:

U odraslih 24h uzorak 13-42 mmol/dan

#### TUBULARNA RESORPCIJA FOSFORA – TRP

TRP = 1- klirens P/klirens kreatinina= 1- [kreatinin u serumu/P u serumu × P u urinu/ kreatinin u urinu]

Superiorni pokazatelj klirensa fosfora se dobija merenjem tubularnog praga za fosfor (maksimalni kapacitet tubularne resorpcije fosfora u funkciji GFR, TmP/GFR). Ovaj indeks pokazuje resorpciju fosfora u funkciji koncentracije serumskog fosfora i GFR. TmP/GFR se dobija korišćenjem referentnih nomograma koje poredе vrednosti izmerenog serumskog fosfora i izračunati TRP. Kada je GFR veći od 40ml/min, TmP/GFR predstavlja pouzdan pokazatelj nivoa tubularne ekskrecije fosfora.

#### NORMALNE VREDNOSTI

TmP/GFR je od 2.4-4.2 mg/dl.

#### PRIMEDBE

Snižen u hiperparatireoidizmu. Takođe i drugi faktori pored PTH mogu uticati na TmP/GFR. TmP/GFR je povišen u stanjima sa povišenim nivoom GH (kod dece i u pacijenata sa akromegalijom) ili pri sniženim nivoima estrogena (postmenopausalno u žena). TmP/GFR je snižen u u pacijenata sa oštećenjom funkcijom proksimalnog bubrežnog tubula, (Fanconijev sindrom).

### Urinarni cAMP

#### UZIMANJE UZORAKA

24h urin sakupljati u posudi od 3l u koju se doda 10ml 6N HCL. Na posudi napisati tačan datum i vreme početka sakupljanja uzorka. Sve vreme tokom sakupljanja urina neohodno je da pacijent leži, kao i da četiri sata pre započinjanja sakupljanja urina izbegava fizičku aktivnost.

#### FAKTORI KOJI MOGU UTICATI NA REZULTATE

Ne dodavanje HCL, radioizotopska ispitivanja sedam dana pre sakupljanja urina mogu dati nevalidne rezultate, kao i poremećaj bubrežne funkcije.

#### PRINCIP ODREĐIVANJA

Radioimunoesej

#### PRIMEDBE

Mnogi neparatireoidni maligniteti mogu dati povišen nivo cAMP. Povišen je u 90% pacijenata sa hiperparatireoidizmom, a takođe i koristan marker toka prethodno dijagnostikovanog hiperparatireoidizma. S obzirom da brojni nutritivni i fiziološki faktori, pored PTH mogu uticati na renalnu ekskreciju fosfora, određivanje urinarne ekskrecije cAMP je superiorni pokazatelj efekata PTH na proksimalni tubul.

#### NORMALNE VREDNOSTI:

Ukupni cAMP 340-570 nmol/l

#### IZRAČUNAVANJE cAPM U FUNKCIJI GF

$cAMP (\mu\text{mol}/\ell) \times \text{kreatinin u serumu (mg/d}\ell) / \text{kreatinin u urinu (mg/d}\ell) = cAMP (\text{nmol}/\ell \text{ GF})$  ili

$cAMP (\mu\text{mol}/\ell) \times \text{kreatinin u serumu (mg/d}\ell) / \text{kreatinin u urinu (mg/d}\ell) \times 100 = \text{nmol cAMP}/100 \text{ ml GF}$

#### NORMALNI VREDNOSTI:

cAMP 3.4-27 nmol/ℓ GF, odnosno 1.83-4.50 nmol/ 100 ml GF

#### Ellsworth – Howard test

##### INDIKACIJE

Za dijagnostikovanje pseudohipoparatireoidizma tip 1a i tip 1b i pseudohipoparatireoidizma tip 2.

##### NAČIN IZVOĐENJA

Test početi izjutra našte, nakon prekononočnog gladovanja. Pacijentu davati 200 ml vode svakih 30 min, počev od 6h izjutra do 11h izjutra. Od 8. i 30 min, početi sa sakupljanje 30-minutnih uzoraka urina, za određivanje fosfora, kreatinina i cAPM. U 8. i 45 min, 10. i 15 min, 10. i 45 min, uzimati uzorke krvi za određivanje kreatinina i fosfora. U 10 h ujutru početi 10-0 minutnu infuziju sintetskog PTH, ukupnu 1-34.5 j/kg, a maksimalno do 200j ukupno.

Izračunavanje ekskrecije cAPM prema formuli:

$$cAMPE = [\text{urinarni cAMP}] \times [\text{kreatinin u plazmi}] / [\text{urinarni kreatinin}]$$

Izračunavanje TmP/GF:

$$TmP/GF = ([\text{fosfor u plazmi}] - P_E) / (1 - 0,01 \times \log_e ([\text{ fosfor u plazmi}] / P_E))$$

$$P_E = [\text{urinarni fosfor}] \times [\text{kreatinin u plazmi}] / [\text{kreatinin u urinu}]$$

Sve vrednosti se izražavaju u mmol/ℓ.

Umesto formule može se koristiti i nomogram, (Volton i Bijvoet, *Lancet*,1975; 2:309)

##### TUMAČENJE REZULTATA:

- Normalan odgovor: pacijenti sa normalni odgovorom će pokazati porast cAMP (10-20 puta), i pad TmP.
- U pacijenata sa pseudohipoparatireoidizmom, ovaj odgovor izostaje.
- U pacijenata sa pseudohipoparatireoidizmom tipa 2 postoji odgovor cAMP, a praktično ugašen fosfaturični odgovor.
- Slični rezultati mogu sa dobiti i u pacijenata sa izraženom hipokalcemijom u slučaju deficita vitamina D. Zbog toga je značajno nadoknaditi ovaj deficit vitamina D pre izvođenja testa.

Normalne vrednosti kalcijuma, fosfora, albumina, alkalne fosfataze, PTH i 25 OH vitamina D u plazmi, prikazane su u Tabeli 2.

# POREMEĆAJI METABOLIZMA KOSTI

## Osteoporoza

Osteoporoza predstavlja redukciju količine koštanog tkiva u skeletu, odnosno pre svega gubitak strukturnog integriteta unutrašnje arhitekture kosti.

Najčešći uzroci osteoporoze prikazani su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Uzroci osteoporoze

<ul style="list-style-type: none"> <li>● gonadna insuficijencija                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– prevremena menopauza (pstarost &lt;45 godina)</li> <li>– hipogonadizam u muškaraca, napr. stečeni i Klinefelterov sindrom)</li> <li>– Turnerov sindrom</li> <li>– defekt estrogenog receptora</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● neoplastični poremećaji                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– multipli mijelom</li> <li>– sistemska mastocitoza</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● stanja koja vode amenoreji sa niskim estrogenima (koje perzistiraju &gt;6 meseci)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– hiperprolaktinemija</li> <li>– amenoreja u sportistkinja</li> <li>– anoreksija nervosa</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● inflamatorna stanja                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– reumatoidni artritis</li> <li>– cistična fibroza</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● endokrini poremećaji                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kušingov sindrom</li> <li>– hiperparatireoidizam</li> <li>– hipertireoidizam</li> <li>– deficit HR</li> <li>– akromegalija sa hipogonadizmom</li> <li>– diabetes melitus</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● nutritivni poremećaji                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– parenteralna ishrana</li> <li>– intolerancija laktoze</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● gastrointestinalni poremećaji                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– malapsorpcija</li> <li>– celijakija</li> <li>– postgastrektomija</li> <li>– Kronova bolest</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● lekovi                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– kortikosteroidi (&gt;7.5 mg ekvivalentna prednisolona na dan &gt;6 meseci)</li> <li>– heparin (kada se dugo daje, naročito u trudnoći)</li> <li>– hemioterapija (prvenstveno usled oštećenja gonada)</li> <li>– agonisti gonadotropin oslobađajućih hormona</li> <li>– ciklosporin</li> <li>– dugotrajna upotreba antikonvulziva</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● bolesti jetre                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– holestaza</li> <li>– ciroza</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● metaboličke abnormalnosti                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– homocistinurija</li> <li>– hereditarne bolesti</li> <li>– osteogenesis imperfecta</li> <li>– Marfanov sindrom</li> </ul> </li> </ul>

Dijagnoza postmenopauzalne osteoporoze postavlja se na osnovu preporuka SZO koje su prikazane u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Preporuke SZO za dijagnostikovanje postmenopauzalne osteoporoze

T-skor	Fragility frakture	Dijagnostikovanje
≥ -1		Normalno
< -1 ali ≥ -2.5		Smanjena koštana masa (osteopenija)
< -2.5	Ne	Osteoporoza
< -2.5	Da	Teška osteoporoza

### **Klinička Prezentacija:**

- najčešće traumatske frakture povezane sa osteoporozom su: Colleova fraktura, fraktura pršljenjskih tela, kuka, proksimalnog humerusa, rebara, karlice
- 2/3 vertebralnih fraktura ostanu klinički neprepoznate
- tipične vertebralne frakture su praćene:
  - iznenadnim epizodama lokalizovanog bola
  - mogu biti povezane sa povredom ili naporom
  - bol može biti pojasne distribucije
  - bol može inicijalno iziskivati mirovanje ali postepeno slabiti tokom 4-8 nedelja
  - može postojati rezidualni bol na mestu frakture
  - najčešće bez neuroloških ispada
  - svaki pokazatelj kompresije kičmene moždine zahteva hitno ispitivanje (isključiti malignitet ili druge uzroke)
  - kifozom ili smanjenjem visine
- periferne frakture su takođe češće u pacijenata sa osteoporozom
- ako dođe do preloma kosti zbog pada sa visine koja odgovara telesnoj visini pacijenta ovo se označava kao niska trauma i može ukazivati na postojeću osteoporozu
- osteoporoza ne uzrokuje generalizovani bol u kostima

### **Kliničko ispitivanje:**

Ispitivanja koja se sprovode u cilju isključivanja osteoporoze ili radi utvrđivanja osnovnog uzroka osteoporoze podrazumevaju u većine pacijenata određivanje:

- krvne slike, sedimentacije, biohemijskog profila, parametara bubrežne funkcije, parametara funkcije jetre, nivoa kalcijuma, tiroidnih hormona, testosterona i LH (u muškaraca).

U pojedinim slučajevima određuje se:

- nivo estradiola i FSH (u žena u kojih menopauzalni status nije jasan)
- elektroforeza proteina u serumu i urinu (u slučaju da je ubrzana sedimentacija ili da su povišeni globulini u plazmi)
- antiglijadinska antitela (u koliko postoji sumnja da se radi o celijakiji)
- ostala ispitivanja specifičnih bolesti

### **Vizualizacione metode:**

- Radiografski snimci su korisni u određivanju prisustva fraktura, međutim imaju malu korist za postavljanje dijagnoze osteoporoze
- Određivanje gustine kosti, merenje bone mineral density (BMD) na nivou kuka i/ili lumbalne kičme korišćenjem dvostruko energetske apsorptimetrija X zracima (dual energy x-ray absorptiometry, DEXA). Prisustvo degenerativne bolesti ili arterijskih kalcifikacija može na izgled povećati koštanu gustinu na nivou kičme bez dodavanja skeletne snage. Zbog toga se prednost daje određivanju gustine kosti na nivou kuka.

### **Praćenje terapije osteoporoze**

- najbolje se može proceniti određivanjem koštane gustine (maksimalno poboljšanje se očekuje prve godine, a kasnije su promene minimalne)
- minimalni interval za kontrolu je 18 meseci, a idealno 2 godine
- efektivna terapija vodi blagom porastu (~5% na nivou kičme)
- navedena ispitivanja mogu biti zamenjena biohemijskim markerima ukoliko kontrole pokažu poboljšanje BMD

### **Specifični problemi:**

- ne postoje slični kriterijumi za dijagnostikovanje osteoporoze u muškaraca.
- za neke oblike sekundarne osteoporoze, naročito pri upotrebi kortikosteroida, sugerisan je nešto niži kriterijum za T-skor od <-1.5.

## **RAHITIS I OSTEOMALACIJA**

Osteomalacija je posledica nedekvatne mineralizacije kosti. Rahitis je poremećaj kod koga ne postoji adekvatna mineralizacija kosti u periodu rasta što je u osnovi neadekvatnog srastanja epifiza.

### **Klinička prezentacija:**

#### **OSTEOMALACIJA**

- bolovi u kostima
- deformiteti
- frakture
- proksimalna miopatija (u zavisnosti od osnovnog uzroka)
- hipokalcemija (u slučaju deficita vitamina D)

#### **RAHITIS**

- zastoj u rastu
- bolovi u kostima i frakture
- deformiteti skeleta
  - iskrivljenje dugih kostiju
  - proširenje zona rasta, proširenje ručnih zglobova, „rahitične brojanice” (uvećanje kostohondralnih spojnica)

### **Kliničko ispitivanje:**

- Biohemijske analize (odrediti: kalcijum, fosfor, alkalnu fosfatazu, 25OHD, 1,25 (OH)<sub>2</sub>, parametre bubrežne funkcije)
- odrediti nivo PTH
- Radiološke abnormalnosti (u većine pacijenata se ne mogu utvrditi). Patognomoničan nalaz u osteomalaciji su Looserove zone ili pseudofrakture
- Ako je dijagnoza osteomalacije nejasna, neophodno je uraditi i biopsiju kosti

## PAGETOVA BOLEST

Pagetova bolest nastaje kao rezultat lokalno povećanog koštanog obrta. Etiologija bolesti je nejasna, a pretpostavlja se da bi nasledni faktori ili virusne infekcije mogle igrati ulogu u nastanku bolesti.

### Klinička prezentacija:

- u oko 90% slučajeva bolest je asimptomatska, a frakture (kompletne ili fisure) su prisutne u oko 10% slučajeva
- najznačajnini simptom bolesti je bol nastao usled povećane metaboličke aktivnosti kosti, izmena oblika kosti, fisura i fraktura kosti, kompresije nerava, artritisa
- najčešće frakture - vertebralne kraš frakture i inkompletne fisure
- topla eritematozna koža uz bolnu osetljivost u predlu kosti zahvaćene promenama odražava povećani protok krvi u kostima zahvaćenim Pagetovom bolešću

### Kliničko ispitivanje:

- Radiološko
- Izotopski pregled kostiju je koristan za procenu zahvaćenosti koštanog sistema Pagetovom bolešću.
- U aktivnoj fazi bolesti povećana je aktivnost alkalne fosfataze, koja pokazuje pad tokom primene terapije.

### Monitoring terapije:

- alkalna fosfataza na svakih 6 meseci
- klinički pregled

### Dijagnostički postupci

#### 1. VIZUALIZACIONE METODE

Vizualizacione metode u dijagnostici koštanih oboljenja:

1. Rendgensko snimanje skeleta primenjuje se za:
  - dijagnozu fraktura
  - dijagnostikovanje specifičnih bolesti kosti (npr. Pagetova bolest i osteomalacija)
  - identifikaciju koštane displazije
  - nije korisno za procenu gustine kosti

#### 2. Izotopsko scintigrafija

Koštano specifični izotopi, naročito <sup>99m</sup>Tehnecijum-obeleženi bifosfonati, se koncentrišu u koštanim zonama sa povećanom ćelijskom aktivnošću. Ovaj metod je koristan u identifikaciji lokalizovanih zona abnormalnosti u kosti kao što su frakture, metastaze, ili u Pagetovoj bolesti. Ipak, preuzimanje izotopa nije selektivno, i ne ukazuje na prirodu osnovne bolesti, zbog čega je za interpretaciju nalaza neophodna i radiografija pogođenih delova kosti da bi se postavila definitivna dijagnoza.



### 3. Merenje gustine kosti

Značaj merenja koštane mase za:

- dijagnozu osteoporoze
- procenu koštanog gubitka i dobitka
- procenu rizika od preloma

Za određivanje gustine kosti koriste se sledeće metode: Dvostruko energetska apsorptimetrija X zracima (DXA), Kvantitativna kompjuterizovana tomografija (QCT), Kvantitativni ultrazvuk (QUS). Na Tabeli 6. prikazane su osnovne metode za određivanje gustine kosti, kao i njihova reproducibilnost.

**Tabela 6.** Metode za određivanje gustine kosti

Metod	Mesto	Mera	Radijacija	Reproducibilnost
Dvostruko energetska apsorptimetrija X zracima (DXA)	Kičma* Femur* Celo telo Nadlaktica Kalkaneus	Gustina kosti po jedinici površine (g/cm <sup>2</sup> )	-1 μSv po mestu	<1% za kičmu <2% za femur
Kvantitativna kompjuterizovana tomografija (QCT)	Kičma Nadlaktica	Prava guistina kosti (BMD) (g/cm <sup>3</sup> )	-50 μSv za kičmu	~ 1%
Kvantitativni ultrazvuk (QUS)	Kalkaneus Tibija Prsti	Brzina ultrazvuka ili široka trakasta ultrazvučna atenuacija	Nula	Slaba

\* zlatni standard u merednju gustine kosti

Procena koštanog gubitka i dobitka zasniva se na:

- ponavljanom merenju BMD
  - jednom godišnje
  - istom tehnikom

Razlika u interpretaciji rezultata dobijenih korišćenjem različitih metoda za određivanje gustine kosti uslovlila je kvantifikaciju koštane mase koja se izražava u broju standardnih devijacija koje odstupaju od očekivanih prosečnih vrednosti. Postoje dva načina izražavanja gustine kosti: t-skor i z-skor. T-skor i Z-skor prikazani su u Tabeli 7.

**Tabela 7.** T-skor i Z-skor

	T-skor	Z-skor
Definicija	Broj SD gustine kosti u odnosu na pik koštane gustine u odnosu na pol	Broj SD koštane gustine u odnosu na srednju koštanu gustinu očekivanu u zavisnosti od pola i starosnog doba
Značajnost		starosno-zavisni efekat na BMD, na pr. u osteoporozi
Normalni opseg	Ne primenjiv	-2 do +2

## Biopsija kosti

- retko se rutinski koristi
- indikacije su: osteomalacija, sekundarna osteoporoza kod muškaraca, efekti terapije vitaminom D, komplikacije terapije etidronatom i fluoridima, procena koštanog metabolizma u istraživačke svrhe

## Biohemijski markeri

Hidroskiprolin, piridinolin i deoksipiridinolin koriste se za:

- procenu rizika za nastanak fraktura u osteoporozi
- procenu odgovora na terapiju osteoporoze (nakon 3-6 meseci)
- bez značaja u dijagnostici oboljenja kosti

## LITERATURA:

1. Helen E. Turner and John A.H.Wass. Calcium and bone metabolism. In: Oxford Handbook of clinical endocrinology and diabetes. First edition Eds. Helen. A.Turner and John A.H.Wass. Oxford University Press, Inc., New York. 2002,525-608.
2. W.Tabb Moore, James Simon, Terry Taylor. Diseases of bone. In: Diagnostic Endocrinology. Second edition. Eds. Stephanie Manning and James F. Shanhan.Mosby, USA.1996,373-409.
3. Michael A.Levine. Laboratory Evaluation of Calcitropic Hormones and Minerals. In. Diagnostic Endocrinology. Second edition. Eds. Stephanie Manning and James F. Shanhan.Mosby, USA.1996,411-438.
4. Dolores Shoback, Robert Marcus, Daniel Bikle and Gordon Strewler. Mineral metabolism & Metabolic Bone Disease. In: Basic and Clinical Endocrinology. Eds. Francis S.Greenspan and David G.Gardner. Sixth Edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, UK. 2001,263-316.
5. P.Reed Larsen, Henry M. Kronenberg, Schlomo Melmed, keneth S. Polonsky.Hormones and Mineral Metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology. Eds. F.Richard Bringham, Marie B. Demay, and Henry M. Kronenberg. Tenth Edition. Saunders, Elsevier Science, USA,2003,1303-1359.
6. Lawrence G. Raisz, Barbara E. Kream and Joseph A. Lorenzo. Metabolic Bone Disease. In: Williams Textbook of Endocrinology. Eds. F.Richard Bringham, Marie B. Demay, and Henry M. Kronenberg. Tenth Edition. Saunders, Elsevier Science, USA, 2003, 1373-1402.

## MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLAZIJE

**Milan Petakov, Tanja Miličić, Goran Cvijović**

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

**Milan Petakov, Tanja Miličić, Goran Cvijović**

*Institute for endocrinology, diabetes and metabolic diseases, Clinical centre of Serbia  
Dr Subotica 13, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Multipna endokrina neoplazija tip 1 i 2 (MEN-1 ili Wermer-ov sindrom, i MEN-2 ili Sippleov sindrom) su nasledni autozomno dominantni kancerski sindromi. Defektni gen za MEN 1 je lokalizovan na dugom kraku hromozoma 11, i 10% mutacija u okviru ovog sindroma nastaju *de novo*. Defektni gen za MEN 2 je lociran na hromozomu 10. MEN-1 se karakteriše pojavom tumora hipofize, paratireoidnih žlezda i endokrinog pankreasa, a MEN 2 pojavom medulskog karcinoma štitaste žlezde, feohromocitoma i primarnog hiperparatireoidizma. Ovdje su opisani dijagnostični kriterijumi, i kliničke manifestacije ovih sindroma.

**Ključne reči:** MEN-1 sindrom, MEN-2 sindrom, dijagnoza

### ABSTRACT

MEN-1, also known as Wermer` syndrome, and MEN-2 (Sy Sipple) are hereditary cancer syndromes inherited as an autosomal dominant trait. Defective gene for MEN-1 is localised on the long arm of chromosome 11 and approximately 10% of MEN 1 mutations arise *de novo*. Gene for MEN-2 is located on chromosome 10. MEN-1 is characterized by tumors involving the pituitary, parathyroid glands, and the endocrine pancreas, while MEN-2 is characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism. Here we present the diagnostic criteria and clinical manifestations of these syndromes.

**Key words:** MEN-1 syndrome, MEN-2 syndrome, diagnosis

### SKRAĆENICE

- MEN 1 (I)** – multipla endokrina neoplazija tip 1  
**MEN 2 (II)** – multipla endokrina neoplazija tip 2  
**PP** – pankreasni polipeptid  
**PTH** – parathormon  
**VIP** – vazoaktivni intestinalni polipeptid  
**5-HIAA** – 5-hidroksiindolsirćentna kiselina  
**CEA** – karcinoembrionski antigen  
**ACTH** – adrenokortikotropni hormon  
**CRH** – kortikotropin-oslobađajući hormon

Termin MEN-1 odnosi se na nasledni sindrom koji karakteriše aberantni rast benignih ili malignih tumora dva ili više endokrinih tkiva u smislu:

- Paratireoidne hiperplazije
- Pankreasnih endokrinih tumora
- Pituitarnih adenoma

## GENETIKA

MEN-1 se nasleđuje autozomno dominantno sa visokom stopom genske penetracije. Najverovatnije je u pitanju germ-line mutacija tumor-supresorskog gena menina lociranog na hromozomu 11q13, praćena somatskom delecijom u istom regionu na drugom hromozomu, što posledično omogućava razvoj tumora. Za razliku od MEN-2 sindroma, u sklopu MEN-1 može postojati veliki broj različitih mutacija a većina su sporadične. Naime, 10% mutacija u okviru MEN-1 sindroma nastaju de novo i to je tzv. sporadični MEN-1.

## EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca ovog stanja je procenjena na 2-20/100 000.

## KLINIČKA PREZENTACIJA

- **Paratireoidna hiperplazija i adenom.** Smatra se da 95-100% pacijenata sa nasleđenim genom za MEN-1 razvija tokom života hiperparatireoidizam. Klinički nalazi, dijagnoza i lokalizacija paratireoidnih tumora u pacijenata sa MEN-1 je slična kao u onih koji nemaju ovaj sindrom.
- **Pankreasni endokrini tumori.** Javljaju se u skoro 70% pacijenata starosti 15-50 godina. Zastupljeni su različiti sekretorni tipovi adenoma, prikazani na Tabeli 1. Uobičajena je pojava difuzne hiperplazije endokrinih ćelija pankreasa, ali se mogu registrovati i multipli adenomi (gastrinomi, insulinomi). Multipli duodenalni mikrogastriinomi se javljaju u 50% slučajeva MEN-1. Naime, gastrinomi su obično prezentovani u okviru Zollinger Ellisonovog sindroma a smatra se da 25% pacijenata sa ovim sindromom ima i MEN-1 sindrom. Oni su mali, multicentrični i ektopični (obično su lokalizovani u duodenalnoj mukozi), najčešće malignog karaktera, mada su manje agresivni u odnosu na sporadične gastrinome. Dijagnoza se postavlja verifikovanjem hipergastrinemije u prisustvu gastričnog hiperaciditeta. Dopunska dijagnostička metoda može biti sekretinski stimulacioni test koji se zasniva na sposobnosti sekretina da stimuliše sekreciju gastrina iz ćelija tumora ali ne i iz normalnih ćelija. Drugi autori predlažu merenje nivoa gastrointestinalnih hormona nakon standardizovanog mešovitog obroka.

*Tabela 1. Pankreasni tumori koje se vide u sklopu MEN-1*

Tip	Frekvencija	Tip	Frekvencija
Gastrinomi *	60%	Glukagonomi	retki
Insulinomi *	30%	PPomi	retki
VIPomi	retki	Nefunkcionalni	česti

\* Oni koezistiraju u 10% slučajeva

- **Pituitarni adenomi.** Klinički su prisutni u 30% slučajeva. Za razliku od postojanja hiperplazije paratireoidnih žlezda i endokrino pankreasa, pituitarna hiperplazija ne postoji. Pituitarni tumori su retko maligni. Različite vrste pituitarnih adenoma koji se vide u sklopu MEN-1 opisane su na Tabeli 2. Dijagnostikovanje ovih tumora u pacijenata sa MEN-1 je slično kao u pacijenata bez MEN-1 sindroma.

**Tabela 2.** Pituitarni tumori koji se viđaju u sklopu MEN-1

Tumori	Frekvencija	Tumori	Frekvencija
Prolaktinomi	60%	Nefunkcionalni tumori	retki
Akromegalija	30%	Morbus Cushing	retki

- **Druge lezije** prikazane su na Tabeli 3. Karcinoidi se javljaju češće u nekim familijama sa MEN-1, tako da je činjenica da je neko od rođaka imao karcinoid važna u smislu daljeg ispitivanja. Subkutani lipomi, kožni kolagenomi, multipli facijalni angiofibromi se sreću u 30-90% članova familije obolelih. Iako su klinički od male važnosti, njihovo prisustvo može biti korisno za identifikaciju pogođenih individua u okviru rođaka obolelog. Incidenca asimptomatskih adrenokortikalnih tumora u sklopu MEN-1 je visoka i iznosi i do 40%. Većina ovih tumora je afunkcionalna, a od funkcionalnih predomiraju tumori koje karakteriše hiperkortizolemija i hiperaldosteronizam. U velikom broju slučajeva ne postoji opisani genetski defekt a oni najverovatnije predstavljaju sekundarnu manifestaciju genetskog defekta. Tireoidni adenomi, koloidne strume i karcinomi se javljaju u oko 25% pacijenata sa MEN-1. Ipak, s obzirom da je prevalenca poremećaja tireoidee u opštoj populaciji veoma visoka, smatra se da abnormalnosti vezane za tireoideu u pacijenata sa MEN-1 nisu značajne.

**Tabela 3.** Druge lezije koje se viđaju u sklopu MEN-1

Lezije	Frekvencija	Komentari
Karcinoidi	10%	Poreklo u tankom crevu
Lipomi	10%	Marker u pogođenih individua
Adrenalne lezije	40%	Nodulara hiperplazija, obično nije endokrinopatija

## KLINIČKO ISPITIVANJE

Detaljnija klinička ispitivanja (endokrini funkcionalni testovi) su rezervisana za pacijente koji imaju simptome ili znake koji upućuju na postojanje kliničkog sindroma. Dijagnostika u ovih pacijenata je ista kao i u pacijenata koji nemaju MEN-1, za svaki od ispitivanih endokrinih sistema.

### Ko dolazi u obzir za skrining (genetsko pretraživanje) za MEN-1?

- Pacijenti muškog pola sa hiperparatireoidizmom mlađi od 50 godina.
- Pacijenti sa dva MEN-1 tumora
- Rođaci prvog stepena srodstva sa pacijentom koji ima MEN-1.

### Skrining (genetsko pretraživanje)

Masovni genetski skrining pacijenata sa MEN-1 i njihovih rođaka za sada nije izvodljiv, zbog postojanja velikog broja različitih genskih mutacija. Skrining u MEN-1 otežava i činjenica da je penetrantnost gena izrazito vezana za starosnu dob.

Dijagnoza MEN-1 na osnovu kliničkih znakova (manifestacija bolesti) u pacijenata starosne dobi 20,35 i 50 godina se postavlja u 9%, 43% odnosno 75% slučajeva. Međutim,

primenom biohemijskog skrininga se bitno ubrzava detekcija pacijenata obolelih od MEN-1 tako da se u gore navedenim dobnim uzrastima otkriva 44%,74% i 91% obolelih. U tom smislu, skrining omogućava raniju detekciju maligne bolesti u pacijenata i ubrzava detekciju sindroma MEN-1 za 20 godina.

Plan biohemijskog skrininga u pacijenata i njihovih rođaka prvog i drugog stepena srodstva prikazan je na Tabelama 4 i 5.

**Tabela 4.** *Skrining u MEN-1 (obratiti pažnju na simptome hiperkalcemije i renalne kalkuloze, peptičkog ulkusa, neuroglukopenije, hiperprolaktinemije, akromegalije i hipopituitarizma)*

Komentari	Oboleli		Pod rizikom (starosti 5-65 godina)
Godišnje	Serumski kalcijum	Serumski kalcijum	90% su identifikovani do 50. godine starosti
	PTH	PTH	
	Prolaktin	Prolaktin	
	Gastrin našte	Gastrin našte	identifikuje lezije i 3 godine pre radiološke pojave
	+ profil hormona creva	+ profil hormona creva	
	+ test obrok (za gastrin i PP)	+ test obrok (za gastrin i PP)	
Na 3 godine NMR pregled pankreasa			
Na 5 godina NMR pregled hipofize			

**Tabela 5.** *Skrining familije pacijenta sa sporadičnim lezijama*

Paratireoidni adenomi	MEN prisutan u 15% slučajeva. Skrining raditi ako je u pitanju muškarac, starosti preko 50 godina, hiperplazija
Pankreasni tumori	Skrining raditi u svih posebno ako je reč o Gastrinomima ili insulinomima

## PROGNOZA

Najčešći uzrok mortaliteta u pacijenata sa MEN-1 su maligni tumori pankreasa. Poznato je da je njihov maligni potencijal manji u sklopu MEN-1, tako da imaju bolju prognozu u poređenju sa formama sporadičnih malignih tumora pankreasa, uz medijanu preživljavanja od 15 u odnosu na 5 godina (MEN-1 prema sporadičnim tumorima).

### Gastrinom

Gastrinomi predstavljaju najznačajniji uzrok mortaliteta u pacijenata sa MEN-1.

### Klinička prezentacija

- Rekurentni multipli peptički ulkusi koji mogu perforirati
- Dijareja
- Steatoreja

Dijagnoza se postavlja dokazivanjem povišenog nivoa gastrina našte u serumu istovremeno sa povišenim nivoom bazalne sekrecije gastrične hlorovodonične kiseline.

Specifični problemi: u pacijenata sa MEN-1, Zollinger-Ellisonov sindrom postoji u kombinaciji sa primarnim hiperparatireoidizmom a hipergastrinemija je sama po sebi povezana sa hiperkalcemijom. Stoga postavljanje dijagnoze Zollinger-Ellisonovog sindroma u pacijenata sa MEN-1 može biti komplikovano.

### **Dijagnostički testovi**

- Uzorak krvi za gastrin se uzima našte, u epruvetu bez heparina, izdvaja se iz seruma. Normalne vrednosti gastrina su 10-50 pmol/l.

Pacijentima sa graničnim vrednostima gastrina našte treba uraditi provokacioni test sa sekretinom.

#### **TEST STIMULACIJE SA SEKRETINOM**

Sekretin smanjuje sekreciju gastrične kiseline nakon stimulacije pentagastrinom, ali ako se da samostalno, sekretin uzrokuje porast sekrecije gastrične kiseline i koncentracije serumskog gastrina.

#### **PROCEDURA**

Sekretin se daje kao intravenski bolus u dozi od 2 J/kg nakon prekonocnog gladovanja, a uzorci krvi za nivo serumskog gastrina se uzimaju u 0, 2, 5 i 30. minutu.

#### **INTERPRETACIJA**

U zdravih ljudi zapaža se beznačajan skok gastrina, dok u pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindromom, porast gastrina je preko 100% i retko je manji od 50%. Diferencijalno dijagnostički je značajan za stanja hipergastrinemije izazvane hiperplazijom ćelija antruma ili posle Billroth II operacije.

### **Sekrecija gastrične kiseline**

U pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindromom, bazalna produkcija gastrične kiseline je obično iznad 15 meq/h na prazan stomak.

#### **TEST STIMULACIJE SA KALCIJUMOM**

Sekrecija gastrina može se stimulisati infuzijom kalcijuma. Ovaj test se zasniva na činjenici da prolongirana infuzija kalcijuma istovremeno uzrokuje značajan porast sekrecije serumskog gastrina i hlorovodonične kiseline.

#### **PROCEDURA**

Nakon prekonocnog gladovanja, pacijentu se plasira nazogastrična sonda i eliminiše rezidualna gastrična hlorovodonična sekrecija. Započinje se sa intravenskom infuzijom 0.9% NaCl brzinom od 24 ml/h. Tokom prvog sata, uzimaju se dva venska uzorka na 30 minuta za serumski gastrin i četiri uzorka (aspirata) na 15 minuta za gastričnu kiselinu. Nakon četvrtog sata u infuziju se dodaje kalcijum u dozi od 15 mg/kg kalcijum glukonata a venska krv se uzima na 15 minuta za određivanje gastrina uz istovremeno uzimanje uzoraka za gastričnu kiselinu.

## INTERPRETACIJA

Kalcijum će značajno stimulisati (>300%) sekreciju gastrina i gastrične kiseline, a u pacijenata sa gastričnom hipersekrecijom biće registrovano samo umereno povećanje ovih parametara.

## GLUKAGONOM

Ovi tumori se odlikuju niskom incidencom i prevalencom u pacijenata sa MEN-1.

### Klinička prezentacija:

- Eritem na koži (nekrolitički migratorni eritem)
- Gubitak u telesnoj težini
- Anemija
- Intolerancija glukoze
- Psihijatrijski poremećaji, venske tromboze, hipoproteinemija, deficit cinka, hipoaminoacidemija
- Glukagon se određuje iz plazme. Normalna vrednost glukagona je 14-57 pmol/ℓ.

## VIPOM

### Klinička prezentacija:

- Vodena dijareja (obično oko 20 l dnevno)
- Hipokalemijska alkalozija i ahlorhidrija
- Značajno povišen nivo VIP -a sekundarno izaziva hipersekreciju crevnih sokova bogatih bikarbonatima i kalijumom
- VIP se određuje iz plazme. Normalna vrednost VIP je <10 pmol/ℓ.

## PPOMA

- Hipersekrecija pankreasnog polipeptida (PP) može biti vezana za postojanje drugih pankreasnih endokrinih tumora a može se registrovati i u starijih, nakon resekcije creva, u alkoholičara i u nekim slučajevima pankreatitisa.
- Normalne vrednosti PP iz plazme:

Životno doba	Vrednost	Životno doba	Vrednost
0-19 godina	nije određena	59-59	<71.6 pmol/ℓ
20-29	<56.1 pmol/ℓ	69-69	<76.8 pmol/ℓ
30-39	<61.3 pmol/ℓ	79-79	<81.7 pmol/ℓ
40-49	<66.4 pmol/ℓ		

- Postavljanje dijagnoze se zasniva na činjenici da je sekrecija PP pod kontrolom holinergičnog sistema i suprimirana je atropinom



### Atropinski supresioni test

Nakon prekononoćnog gladovanja od bar 10h, uzima se uzorak krvi za merenje PP 30 minuta i 15 minuta pre davanja intramuskularne inekcije atropina (1mg). Zatim se uzimaju uzorci u 15,30,45 i 60. minutu nakon inekcije. U pacijenata sa tumorom nema promene u nivou PP, dok se u svim drugim slučajevima registruje pad nivoa PP na manje od 50% od startne vrednosti.

### SOMATOSTATINOM

Do sada registrovani samo u sporadičnim formama.

- Presentovani su u sklopu sindroma: diabetes mellitus, kalkuloza žučne kese, snižen želudačni aciditet i gubitak u telesnoj težini. To je tumor sa najsporijim rastom u grupi endokrinih pankreasnih tumora.
- Normalne vrednosti somatostatina iz plazme našte <10 pmol/l, postprandijalno 10-30 pmol/l.

### INSULINOM

- Klinička prezentacija i dijagnostičke procedure opisane su u poglavlju o hipoglikemijama.

### Karcinoid

- Lokalizovani su u bronhu, gastrointestinalnom traktu, pankreasu ili timusu.
- Većina pacijenata je asimptomatska dug vremenski period, jer se napadi flushing-a (crvenila lica) i dispnoje razvijaju tek nakon pojave metastaza tumora u jetri.
- Dijagnoza se zasniva na dokazivanju ekscesivne 24h urinarne ekskrecije 5-hidroksi-indolsirćetne kiseline (5- HIAA), metabolita serotonina.
- Urin se sakuplja u flaši sa dodatih 10 ml 6N HCl.
- Normalne vrednosti 5- HIAA u 24 h urinu su <9 mg/24h. Kod pacijenata sa karcinoidom nivo urinarnog 5-HIAA dostiže 30 mg/dan. Diferencijalno dijagnostički treba obratiti pažnju na netropski spru koji karakteriše oslobađanje umerene količine 5- HIAA. Faktori koji interferiraju sa određivanjem 5-HIAA u urinu prikazani su na Tabeli 6.

**Tabela 6.** Faktori koji interferiraju sa određivanjem 5-HIAA u urinu

<i>Lažno pozitivni</i>	Hrana bogata serotoninom (izbegavati 48h pre i tokom sakupljanja urina)	Avokado	<i>Lažno negativni</i>	p-hlorfenilalanin
		Banane		Heparin
		Ananas		Imipramin
		Šljive		Izonijazid
		Orasi		Metildopa
	Lekovi	Paracetamol		Fenotijazini
		Kofein		Prometazin
		Fluorouracil		
		Lugolov rastvor		
		Melfalan		
	Rezerpin			

## MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA TIP 2

Multipla endokrina neoplazija (MEN) tip 2 je autozomno dominantno oboljenje sa procenjenom prevalencom od oko 1-10 na 100.000 u opštoj populaciji. Postoji u obliku 2 nezavisna sindroma: MEN 2A (Sipple-ov sindrom) i MEN 2B.

Manifestacije MEN 2A su:

- medularni karcinom štitaste žlezde,
- feohromocitom,
- hiperparatireoidizam.

Postoje 3 podvarijante MEN 2A. To su:

- MEN 2A sa familijarnim medularnim karcinomom,
- MEN 2A sa Hirschprungovom bolesti,
- MEN 2A sa kožnom lichen amiloidozom.

Manifestacije MEN 2B su:

- medularni karcinom štitaste žlezde,
- feohromocitom,
- marfanoidni habitus (u 75% slučajeva),
- mukozni neurinomi (100%),
- ganglioneuromatoza creva (> 40%).

Genetska podloga za nastanak ovih sindroma su defektni geni u pericentromernom regionu hromozoma 10. Ovi geni su blisko povezani sa *ret* proto-onkogenom (10q11.2), ili su čak identični sa njim. Kod pacijenata sa MEN 2A ispitivanje RET gena je pokazalo postojanje brojnih mutacija (missense, delecije, insercije) od kojih svaka dovodi do promene cisteina na vanćelijskom jukstamembranskom delu RET-a. Najčešće mutirana rezidua je Cys 634. Iste mutacije su nađene i kod pacijenata sa familijarnim medulskim karcinomom, s tim što je kod ove grupe pacijenata verifikovano postojanje i drugih mutacija. Kada je MEN 2B u pitanju, kod većine se javlja single-point mutacija koja podrazumeva konverziju metionina u treonin (takode na RET genu). Smatra se da 50% pacijenata sa MEN 2B nastaje zbog *de novo* mutacija.

**Medularni karcinom štitaste žlezde** predstavlja najčešću, uglavnom i prvu, kliničku manifestaciju MEN tip 2. Početna lezija je hiperplazija parafolikularnih ćelija štitaste žlezde, koje sekretuju kalcitonin. Hiperplazija je obično prekursor medulskog karcinoma. Karcinom je uglavnom multicentričan i smešten u gornjoj trećini štitaste žlezde. Oko 45% pacijenata sa medularnim karcinomom ima za osnovu MEN 2A, 50% se javlja kao izolovani entitet (familijarni medularni karcinom) i 5% ima MEN 2B. Bolest je agresivnija ukoliko se javi u okviru MEN 2B.

*Biohemijska dijagnoza* zavisi od kalcitonin-produkujućih sposobnosti umnoženih parafolikularnih ćelija. Ovi tumori sekretuju:

- kalcitonin i CEA (karcinoembrionski antigen), koji predstavljaju klinički korisne markere za dijagnozu i praćenje.
- mogu sekretovati i serotonin, histaminaze, prostaglandine i druge peptide (ACTH, CRH, somatostatin).

- Standardni provokacioni testovi su:
  - ⊙ pentagastrinski (0.5 µg/kg intravenski tokom 5 sekundi),
  - ⊙ brza infuzija kalcijum glukonata (2 mg kalcijuma/kg tokom 1 minuta) – uzorci krvi se uzimaju bazno i 1,2 i 5 minuta nakon stimulacije (neki autori smatraju da se najsenzitivniji rezultati dobijaju ako se nakon infuzije kalcijuma odmah ubrizga i pentagastrin).

*Patohistološki*, prisustvo vanćelijskog amiloida (boji se sa Congo red) je jedan od identifikujućih znakova ovog tumora. Definitivna dijagnoza medularnog karcinoma se dokazuje imunohistohemijskim bojenjem na kalcitonin

*Klinički tok*: Medularni karcinom se širi unutar štitaste žlezde, u regionalne limfne čvorove (često prva klinička manifestacija) i infiltriše okolnu muskulaturu i traheju, dok se u odmaklom toku bolesti širi u jetru, pluća i kosti. Agresivniji je od papilarnog i folikularnog karcinoma štitaste žlezde, ali ne i od anaplastičnog. Smatra se da ukoliko je promera većeg od 1 cm već postoje okolne ili udaljene metastaze.

*Lečenje* podrazumeva totalnu tireoidektomiju.

***Feohromocitomi*** se javljaju u približno 50% obolelih od MEN tip 2. Uglavnom su locirani u nadbubrežnim ložama, često su bilateralni i retko maligni. Jedna od bitnih karakteristika je neproporcionalno pojačana sekrecija adrenalina u odnosu na noradrenalin. Dijagnoza se postavlja na osnovu standardnih kliničkih kriterijuma (hipertenzija, glavobolje, palpitanje, preznojavanje), povišenih nivoa kateholamina ili njihovih metabolita u plazmi i/ili urinu i nalazom uvećane adrenalne mase radiološkim tehnikama vizualizacije (detaljnije u poglavlju o endokrinim hipertenzijama).

***Hiperparatireoidizam*** se, za razliku od MEN tip 1, javlja u oko 25% pacijenata sa MEN tip 2. Nastaje zbog hiperplazije paraštitastih žlezdi. Dijagnoza se postavlja na osnovu karakterističnih kliničkih, laboratorijskih i radioloških nalaza. Klinički tok je znatno manje agresivan nego u MEN tip 1. (detaljnije o hiperparatireoidizmu u poglavlju o metabolizmu kalcijuma).

Pored navedenih, brojne fenotipske manifestacije su udružene sa MEN 2 sindromima. To su ***kožna lichen amiloidoza, marfanoidni habitus, mukozni neurinomi, intestinalna ganglioneuromatoza***. Smatra se da su iste nastale kao posledica genetskih mutacija u okviru MEN 2B, izuzev kožne lichen amiloidoze koja se javlja u okviru MEN 2A.

## LITERATURA

1. Thakker R.V.: Diagnosis of multiple endocrine neoplasia syndromes. In Diagnostic Tests in Endocrinology and Diabetes, 1st Ed, London, Chapman&Hall Medical, 1994, p 143-154.
2. Turner H.E. MEN 1. In Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. 1 st Ed, London, New York, Oxford University Press, 2002., p 718-30
3. Gardner D.G. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. In Basic&Clinical Endocrinology, 6th Edition, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001., p 792-96.

4. Gardner DG. Multiple Endocrine Neoplasia. U: Basic & Clinical Endocrinology,6. izdanje. Greenspan FS, Gardner DG (ur.), Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York, USA,2001: 453-508.
5. Sherman SI, Gagel RF. Disorders affecting multiple endocrine systems. U: Harrison's principles of internal medicine,15. izdanje. Ur: Braunwald E, Mc Graw-Hill, New York, USA,2001.

## ENDOKRINE HIPERTENZIJE I POREMEĆAJI SIMPATOADRENOMEDULARNOG SISTEMA

*Svetozar S. Damjanović, Jasmina Ćirić, Svetlana Zorić, Miloš Stojanović*  
*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije*  
*Dr Subotića 13, Beograd*

## ENDOCRINE HYPERTENSION AND DISTURBANCES IN THE SYMPATOADRENOMEDULLARY SYSTEM

*Svetozar S. Damjanović, Jasmina Ćirić, Svetlana Zorić, Miloš Stojanović*  
*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia*  
*13, Dr Subotica str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Dijagnoza feohromocitoma mora biti potvrđena nalazom povišenih vrednosti kateholamina u urinu ili plazmi. Za lokalizaciju tumora koristi se MR i CT, a za ekstraadrenalne tumore i <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafija. Genetsko pretraživanje i praćenje su obavezni u familijarnim formama feohromocitoma. U dijagnostici primarnog aldosteronizma najpouzdaniji skrining test je određivanje aldosteron/PRA odnosa. Nemogućnost supresije aldosterona na vrlo niske vrednosti davanjem fludrokortizona je izuzetno pouzdan i definitivni test za postavljanje dijagnoze. Za utvrđivanje podtipa primarnog aldosteronizma koristi se deksametazonški supresioni test, posturalni aldosteron, uzorkovanje iz adrenalnih vena i CT ili MR nadbubrega. Izbor hiruške terapije uslovljen je utvrđivanjem unilateralne hiperprodukcije aldosterona. Arteriografski nalaz stenozе renalnih arterija veće od 75% ukazuje da je stenozа hemodinamski značajna. Selektivnim venskim uzorkovanjem odnos renina obolelog i nebolelog bubrega veći od 1.5 ukazuje na renovaskularnu hipertenziju. Ambulatorni monitoring krvnog pritiska se sve više upotrebljava u kliničkoj praksi. Ovakav monitoring može da identifikuje osobe sa hipertenzijom belih mantila i maskiranom HT, pokazuje efikasnost antihipertenzivne terapije i prediktor je kardiovaskularnog morbiditeta.

**Кljučne reči:** feohromocitom, primarni aldosteronizam, renovaskularna hipertenzija, ambulatorni monitoring krvnog pritiska

### ABSTRACT

The diagnosis of pheochromocytoma must be confirmed by measurement of increased urinary or plasma catecholamine levels. In localizing the tumor MR or CT are of great value, and for extraadrenal tumors <sup>123</sup>I-MIBG scintigrams can be particularly useful. Genetic screening and long term follow-up must be done in familial forms of the disease. The most reliable screening test for primary aldosteronism is aldosterone:PRA ratio. Failure to suppress aldosterone to very low levels during fludrocortisone administration is extremely reliable definitive test for establishing the diagnosis. In order to identify the subtype of primary aldosteronism the recommended diagnostic work-up includes: dexamethasone suppression test, upright aldosterone, adrenal venous sampling and adrenal CT or MR scanning. Surgery is the treatment of choice when unilateral aldosterone overproduction is established. The arteriographic finding of a greater than 75% stenosis in renal arteries suggests that the stenosis is hemodynamically significant. In selective venous sampling, the renin affected/unaffected kidney ratio greater than 1.5 is diagnostic for renovascular hypertension. Ambulatory blood pressure measurement is being used increasingly in clinical practice. ABPM can identify persons with white coat response and masked hypertension, demonstrates the efficacy of antihypertensive medication and is a predictor of cardiovascular morbidity.

**Key words:** pheochromocytoma, primary aldosteronism, renovascular hypertension, ambulatory blood pressure measurement

## SKRAĆENICE:

<b>VHL sindrom</b>	– Von Hippel-Lindau sindrom
<b>NF</b>	– Neurofibromatoza
<b>MEN</b>	– Multipla endokrina neoplazija
<b>MTC</b>	– Medularni karcinom štitaste žlezde
<b><sup>123</sup>I-MIBG</b>	– <sup>123</sup> I-meta-jodobenzilvanidin
<b>PET</b>	– Pozitronska emisiona tomografija
<b>A</b>	– Adrenalin
<b>NA</b>	– Noradrenalin
<b>DA</b>	– Dopamin
<b>VMA</b>	– Vanil mandelična kiselina
<b>PRA</b>	– Plazma reninska aktivnost
<b>PA</b>	– Primarni aldosteronizam

<b>APA</b>	– Aldosteron produkujući adenom
<b>IHA</b>	– Idiopatska hiperplazija
<b>ASD</b>	– Aldosteronizam supresibilan deksametazonom
<b>ACTH</b>	– Adrenokortikotropni hormon
<b>DOC</b>	– Deoksikortikosteron
<b>EHT</b>	– Esencijalna hipertenzija
<b>AT</b>	– Angiotenzin
<b>MK</b>	– Mineralokortikoidi
<b>RVH</b>	– Renovaskularna hipertenzija
<b>„ABPM”</b>	– Ambulatory blood pressure measurement
<b>„WCH”</b>	– White coat hypertension

## FEOHROMOCITOM

### Klinička prezentacija:

Potencijalno svaki pacijent sa hipertenzijom može da ima feohromocitom iako se radi o bolesti sa malom prevalencijom (0.01 do 0.1%). Jednako je zastupljen u oba pola. Vrlo je verovatno da će se tumor pronaći kod pacijenata sa hipertenzijom koji imaju sledeće kliničke karakteristike:

- Mladi pacijenti
- Glavobolja
- Paroksizmalni skokovi i padovi tenzije ili prisustvo adrenergijskih simptoma (bledilo, prenojavanje, palpitacije i zatvor)
- Prisustvo MEN sindroma u ličnoj ili porodičnoj istoriji
- Von Hippel-Lindau sindrom
- Neurofibromatoza (promene na koži „Cafe-au-lait“ pigmentacije ili neurofibromi)
- Medularni karcinom tireoidne žlezde
- Hiperglikemija, hiperkalcemija, eritrocitoza
- Carny-jeva triada (leiomyosarkom želuca, hondrom pluća i ekstraadrenalni feohromocitom)
- Kalkuloza žučne kese (20%) i stenoza renalne arterije
- Neurokutani sindromi (ataksija-telangiektazija, tuberozna skleroza i Sturge-Weber-ov sindrom)

### Kliničko ispitivanje:

- Sakupljanje 24-časovnog urina za kateholamine (A, NA i DA) je najbolje inicijalno pretraživanje za feohromocitom. Pacijente treba upozoriti na jaku kiselinu koja se nalazi u posudi za prikupljanje urina. Dijeta bez vanile *nije* neophodna. Obzirom na lažno negativne nalaze VMA (15%) i metanefrini (10%) se retko rade. U malog broja pacijenata zbog intermitentnih skokova, nivo 24-časovne ekskrecije kateholamina može biti normalan. Tamo gde postoji visok stepen sumnje na bolest, sakupljanje urina treba ponoviti više puta (tri do pet).
- Određivanje kateholamina u plazmi nije senzitivniji test zbog intermitentne sekrecije. Povišen nivo kateholamina u plazmi može biti od koristi kod pacijenata sa normalnom 24-časovnom sekrecijom kateholamina u trenutku skoka krvnog pritiska ili palpitacija.

Normalne vrednosti kateholamina u plazmi u takvim trenucima govore protiv dijagnoze, naprotiv, povišene bazne vrednosti idu u prilog bolesti.

- Obavezno treba uraditi nivo  $Ca^{2+}$ , EKG, grafiju pluća i srca, grafiju lobanje u dva pravca, prolaktin, kalcitonin i pregled očnog dna, radi isključenja/potvrde nekog od MEN sindroma.

## Specifični problemi

### I BILATERALNI FEOHROMOCITOM:

Bilateralni feohromocitom se može ustanoviti CT/MRI metodom ili *MIBG* scintigrafijom. Obzirom da se dešava da i normalna žlezda akumulira radiofarmak, ukoliko i najmanja sumnja postoji da se radi o feohromocitomu, treba raditi selektivnu vensku kateterizaciju sa uzimanjem uzoraka za kortizol (radi potvrde pozicioniranja katetera) i adrenalina sa noradrenalinom. Normalan odnos adrenalin/noradrenalin isključuje postojanje feohromocitoma u žlezdi i obrnuto.

### II PRAĆENJE I GENETSKO PRETRAŽIVANJE U FAMILIJARNIM FORMAMA BOLESTI:

Von Hippel-Lindau sindrom (*VHL* tumor supresorski gen 3p25-26)

- Bolest nastaje zbog *germ line* mutacije u *VHL* genu kratki krak hromozoma 3. Prevalenca bolesti je 1:35000.
- Oko 20% pacijenata ima ili će razviti feohromocitom (obično bilateralni)
- Oko 97% pacijenata će razviti feohromocitom do 60 godine života
- Retinalni angiomi su najranija manifestacija (5% pacijenata ga ima sa manje od 10 godina starosti).
- Cerebelarni hemangioblastom
- Ciste epididimisa, pankreasa i bubrega
- Karcinom bubrega se javlja posle 20 godina starosti

#### 1. Kod obolelih potrebno je redovno raditi:

na godinu dana:	klinički pregled i običan urin
	urinarne kateholamine
	oftalmoskopiju i fluorosceinsku angiografiju
	ultrazvuk nadbubrežnih žlezdi i bubrega
na pet godina:	CT/MRI mozga
	CT/MRI nadbubrega i bubrega

#### 2. Kod pacijenata sa relativnim rizikom do 60 godina starosti

na godinu dana:	klinički pregled i običan urin
	urinarne kateholamine (od 20 godina starosti)
	oftalmoskopiju i fluorosceinsku angiografiju (od 10 godina starosti)
	ultrazvuk nadbubrežnih žlezdi i bubrega (od 20 godina starosti)
na pet godina:	CT/MRI mozga (od 15 godina starosti)
	CT/MRI nadbubrega i bubrega (od 20 godina starosti)

#### 3. Genetsko testiranje: se mora sprovesti što je pre moguće, kako kod obolele osobe tako i u članova porodice.

## Neurofibromatoza tip 1 (*NF1* tumor-supresorski gen 17q11.2)

- Prevalenca bolesti je 1:3000. U više od 95% pacijenata sa feohromocitomom u neurofibromatozi ima mutacija u *NF1* genu.
- Oko 2% pacijenata sa neurofibromatozom razvija feohromocitom.
- Bez dodatnih kliničkih parametara za neurofibromatozu ne radi se genetsko testiranje.

## Multipla endokrina neoplazija tipa 2 (*RET* Proto-onkogen 10q11)

- Bolest je posledica *germ line* mutacije u *RET* proto-onkogenu i prenosi se autosomno dominantno. Gen je lociran pericentromerično u hromozomu broj 10. Signalni tumor u oboljenju je medularni karcinom štitaste žlezde. Prevalenca je 1:35000, isto kao za *VHL* sindrom.
- U samo 10% slučajeva feohromocitom prethodi pojavi medularnog karcinoma štitaste žlezde
- U oko 90% slučajeva postoji paradokсни odgovor na stimulaciju pentagastrinom do 30 godina starosti, videti poglavlje o medularnom karcinomu štitaste žlezde (*MTC*).
- Hiperparatireoidizam se viđa kod porodica sa mutacijom u egzonu 11 *RET* proto-onkoga, kodon 634.

### 1. Kod obolelih potrebno je redovno raditi:

<i>na godinu dana:</i>	klinički pregled
	serumski kalcijum
	pentagastrinski stimulacioni test sa određivanjem kalcitonina
	kateholamine u 24-časovnom urinu
<i>na tri godine:</i>	ultrazvuk i CT/MRI nadbubrega

### 2. Kod pacijenata sa relativnim rizikom

<i>na godinu dana (od 5 do 20 godina starosti):</i>	klinički pregled
	serumski kalcijum
	pentagastrinski stimulacioni test sa određivanjem kalcitonina
	kateholamine u 24-časovnom urinu
	ultrazvučni pregled ili CT/MRI nadbubrežnih žlezdi
<i>na dve godine (od 20 do 30 godina starosti):</i>	klinički pregled
	serumski kalcijum
	pentagastrinski stimulacioni test sa određivanjem kalcitonina
	kateholamine u 24-časovnom urinu
<i>na pet godina (od 30 do 40 godina starosti):</i>	klinički pregled
	serumski kalcijum
	pentagastrinski stimulacioni test sa određivanjem kalcitonina
	kateholamine u 24-časovnom urinu

3. Genetsko testiranje u *MEN 2A* i *MEN 2B*: se mora sprovesti što je pre moguće, kako kod obolele osobe tako i u članova familije.



## NESINDROMSKI FEOHROMOCITOM

- Naizgled sporadični feohromocitom, paragangliom ili glomus tumor u vrlo visokom procentu, do 25%, se javlja kao nasledna forma bolesti. Bolest je uzrokovana *germ line* mutacijom u genu za sukcinat dehidrogenazu SDH (11q21-23), subjedinice D, B i C. Sva ispitivanja kao i priprema za operaciju je ista kao što je opisano ranije (videti gore).
- U svih naizgled sporadičnih feohromocitoma mora se raditi i genetsko ispitivanje na mutacije za RET, VHL i SDH.

### Dijagnostički Postupci

1. Biohemijsko testiranje
2. Lokalizacija tumora

### BIOHEMIJSKO TESTIRANJE

Dijagnoza feohromocitoma mora biti biohemijski potvrđena nalazom povišenih vrednosti kateholamina u 24 h urinu ili plazmi.

### MERE OPREZA

Potrebno je prekinuti sa uzimanjem supstanci/lekova koji dovode do porasta kateholamina. *Triciklični antidepressanti, levodopa, metildopa, etanol, amfetamin, buspiron, opijadni peptidi, acetaminofen*. Neka stanja takođe mogu dovesti do skoka kateholamina: opstruktivna *sleep apnea* sindrom, naglo skidanje klonidina i beta blokera, hipoglikemija i cerebrovaskulni insult. Lekovi koji utiču na nivo kateholamina, ali ne tako intenzivno kao gore navedeni su: ACE inhibitori, nitrati/nitriti, antagonisti kalcijumskih kanalića, hidralazin, minoksidil, metilksantini, diuretici, prazosin, fenoksibenzamin, itd.

### POTREBAN MATERIJAL ZA SAKUPLJANJE 24H URINA:

- a) 15 ml 6N HCl
- b) posuda za sakupljanje 24h urina koja se čuva +4°C

### POTREBAN MATERIJAL ZA UZIMANJE UZORKA KRVI (određivanja kateholamina u plazmi):

- a) ohlađene i na ledu epruvete sa antikoagulantnom (EDTA) supstancom i antioksidantom (EGTA<sup>1</sup> + redukovani glutation)
- b) zapreminski odnos EDTA i uzorka krvi je 1:9
- c) u epruvetu se dodaje 25 µl antioksidansa (4.75 g EGTA, 3 g glutationa u 50 ml dejonizovane H<sub>2</sub>O)<sup>1</sup>

### IZVOĐENJE TESTOVA:

- Sakupljanje urina počinje odbacivanjem jutarnje mokraće u 0730 h. *Pacijentu obavezno skrenuti pažnju da se u posudi nalazi jaka kiselina*. Potom se svaka sledeća kolekcija urina skuplja u posudu sa kiselinom i čuva se na +4°C. Poslednja kolekcija urina se uzima sledećeg jutra u 0730 h. Radi procene diureze, u urinu treba odrediti kreatinin.

---

1. EGTA, etilenglikobis-(β-aminoetil)eter tetrasirćetna kiselina

- Uzorak krvi za određivanje kateholamina u plazmi uzima se u ležećem položaju, po noćnom gladovanju, i plasiranom kanilom u venu najmanje 20 min pre uzimanja uzorka. Ohladena epruveta na ledu u koju se krv uzima, mora da sadrži antiokoagulans i odmah se potom dodaje antioksidans (videti gore).
  - a) plazma se mora izdvojiti unutar 1h od vađenja krvi
  - b) uzorak plazme se može čuvati na  $-20^{\circ}\text{C}$  nekoliko časova do nekoliko dana, jer koncentracija opada za 5% mesčno; na  $-70^{\circ}\text{C}$  se može čuvati do godinu dana.

#### METODA RADA I TUMAČENJE TESTOVA:

U našem Institutu analitička metoda je HPLC (elektrohemijska detekcija). Normalne vrednosti kateholamina u plazmi i 24 h urinu su date u tabeli br. 1. U terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji vrednosti kateholamina u plazmi su za oko tri puta više nego u zdrave osobe i praktično se ne mogu koristiti u dijagnostičke svrhe.

**Tabela 1.** Normalne vrednosti kateholamina u urinu i plazmi.

	Plazma (ng/l)	Urin ( $\mu\text{g}/\text{dan}$ )
Adrenalin	0 - 70	0 - 20
Noradrenalin	65 - 400	10 - 80
Dopamin	0 - 35	100 - 450

Ukoliko adrenalin čini više od 15% ukupnih kateholamina tumor je lociran intra-adrenalno.

#### Lokalizacija Tumora

Ovaj dijagnostički postupak se ne sme raditi pre biohemijske potvrde postojanja feohromocitoma. Oko 90% ovih tumora je locirano u nadbubrežnim žljezdama, a 98% svih tumora je u abdomenu. *Prosečan promer ovih tumora je 4 cm i njih nije teško naći!!!* Paragangliomi koji sekretuju kateholamine locirani su u gornjem abdomenu para-aortalno (46%), u donjem delu abdomena para-aortalno (29%), u mokraćnoj bešici (10%), grudnom košu (10%) i glavi i vratu (3%). Paragangliomi koji ne sekretuju kateholamine se najčešće nalaze u glavi i vratu. Veličina tumora ne korelira sa nivoom kateholamina. Oko 10% feohromocitoma je bilateralno, 10% je maligno i do skora je važno da je 10% nasledno. Sve lokalizacione metode koje mi koristimo daju lažno pozitivne/negativne nalaze (10%).

- Prva lokalizaciona procedura je MRI (bolji je od CT-a). U slučaju primene CT-a, pacijent bi trebalo da bude pripremljen kombinacijom alfa blokera sa beta blokerom (prvo se uvodi alfa bloker) da bi se izbegla hipertenzivna kriza po primeni jednog kontrasta.
- $^{123}\text{I}$ -meta-jodobenzilguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) je bolja metoda od  $^{131}\text{I}$ -MIBG jer omogućuje pojedinačnu foton-emisionu tomografiju (SPECT). Ova metoda se koristi samo u slučaju da je MRI trbuha negativan. Zahteva višednevnu primenu joda. Feohromocitom i neuroblastom, kao i drugi neuroendokrini tumori (npr. MTC ili karcinoid) vezuju ovaj radioizotop. Lažno pozitivan nalaz se vidi u slučaju konkomitantne hidronefroze.

- Treći nivo je vizuelizacija tumorske mase preko somatostatinskog receptora (koji mi ne radimo). U te svrhe se koristi indium-111-pentretid. U svetu se koristi i pozitronska emisija tomografija (PET).

## PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

### Klinička prezentacija:

Primarni aldosteronizam je uzrok hipertenzije u 0.05-2.2% slučajeva.

**Klinička slika** je nespecifična i posledica je ćelijskog gubitka kalijuma: neuromuskularni simptomi (slabost, periodične paralize, grčevi ili tetanija), zamor i parestezije, poliurija i nokturija zbog oštećenja tubula bubrega, smanjenje sekrecije insulina praćeno intolerancijom glukoze ili dijabetes melitusom. Hipertenzija je obično umerena do izražena, često refraktorna na terapiju, a komplikacije izražene više nego u esencijalnoj hipertenziji sa istom visinom krvnog pritiska i dužinom trajanja bolesti.

### Etiologija:

*Tabela 1. Stanja prekomerne sekrecije aldosterona udružena s niskom plazma reninskom aktivnošću (PRA)*

Hiperminalokortikoidizam	<b>Primarni aldosteronizam (PA)</b>	Aldosteron produkujući adenom (APA)	65%
		Idiopatska hiperplazija (IHA)	30-40%
		Adrenokortikalni karcinom	
		Aldosteronizam supresibilan deksametazonom (ASD)	1-3%
	Kongenitalna adrenalna hiperplazija (povećana produkcija DOC)	11 $\beta$ -hidroksilazni deficit	
		17 $\alpha$ -hidroksilazni deficit	
Povećano mineralokortikoidno dejstvo	Očigledan mineralokortikoidni eksczes	Kongenitalni	
		Ingestija likorisa	
		Ektopična kortikotropna produkcija	
	Liddleov sindrom		

Produkcija aldosterona je potpuno autonomna samo u adrenokortikalnom karcinomu. Autonomnost u APA je parcijalna i odnosi se na nezavisnost od renin-angiotenzinskog sistema, ali ne od adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kalijuma. Međutim, u IHA produkcija aldosterona se može povećati stimulusima koji aktiviraju sistem renin-angiotenzin.

## KLINIČKO ISPITIVANJE

### Skrining testovi

- Spontana **hipokalemija** ili provocirana diureticima i povećanim unosom soli ukazuje na mineralokortikoidni (MK) eksczes, ali ga normokalemija ne isključuje, posebno u slučaju ASD.

- U primarnom aldosteronizmu je **PRA suprimirana** ( $<1.0$  ng/mL/h ili  $<0.8$  nmol/L/h) i ne povećava se adekvatno ( $>2$  ng/mL/h ili  $>1.6$  nmol/L/h) na stimuluse kao restrikcija unosa soli (2g NaCl/dx5d), uspravljanje (posturalna PRA) ili akutno davanja diuretika (furosemid i.v. 40mg). Na interpretaciju rezultata, posebno nestimuliranih vrednosti PRA, utiče prethodno korišćenje diuretika, starost i unos soli. Obzirom da 25% osoba sa esencijalnom hipertenzijom (EHT) ima nisku PRA, istovremeni nalaz povišenog nivoa aldosterona u serumu čini dijagnozu PA sigurnijom.
- Nalaz normalnog aldosterona u serumu ili urinu ne isključuje pouzdano primarni aldosteronizam. Zbog nedovoljne senzitivnosti posebno posmatranih vrednosti PRA i aldosterona u dijagnostici PA, ustanovljeni su kriterijumi za tumačenje **posturalnog aldosteron/PRA odnosa**. Odnos veći od 30 ng/dL:ng/mL/h ukazuje na mogući primarni aldosteronizam, a veći od 50 potvrđuje dijagnozu. Pouzdanost testa je veća ako je obezbeđen normalan unos soli, a aldosteron u serumu je veći od 500 pmol/L ( $>15$  ng/dL). U opsegu 25-35 nalazi se „siva zona“ u kojoj je veća učestalost lažno pozitivnih i negativnih rezultata. Tri ponovljena nalaza povišenog posturalnog odnosa aldo/PRA zahtevaju dalju potvrdu dijagnoze fludrokortizonskim testom.

Ako je moguće potrebno je isključiti ACE inhibitore, kalcijumske antagoniste i beta blokere 2-4 nedelje pre testiranja, a spironolakton 6-8 nedelja ranije. Starenje, unos soli i diuretici ne menjaju značajno odnos aldosteron/PRA. Neophodno je test izvoditi po postizanju normokalemije.

- **Kaptoprilski test** se zasniva na činjenici da u primarnom aldosteronizmu ne dolazi do supresije aldosterona 90-120 minuta nakon davanja 50 mg kaptoprila, dok u EHT vrednost pada za više od 20%, obično na manje od 410 pmol/L ( $<15$  ng/dL). Kaptopril se daje u 09.00 h, a uzorci za određivanje aldosterona i PRA se uzimaju pre i nakon 90 i 120 minuta od davanja leka, u sedećem položaju. Senzitivnost testa je 90-100%, a specifičnost 50-80%. Tokom testa savetuje se praćenje krvnog pritiska.

## DIJAGNOSTIKA

Za dokazivanje nesupresibilnosti produkcije i sekrecije aldosterona koriste se testovi bazirani na povećanju unosa soli i ekspanziji volumena.

- **Oralno opterećenje natrijumom** postiže se najmanje trodnevnom unosom natrijuma većim od 250 mmol dnevno (dodatnih 10g/d na normalan umereni unos 4-8g/d NaCl), uz praćenje nivoa aldosterona u 24h urinu ili serumu. U EHT aldosteron u 24h urinu nakon opterećenja natrijumom pada na 28-39 nmol/dn (10-14 mcg/dn), a u serumu na manje od 280 pmol/L ( $<10$  ng/dL). Kontrola unosa soli obezbeđuje se merenjem 24h natriureze.
- **Akutna intravaskularna ekspanzija volumena** izotoničnim slanim rastvorom datim i.v. 500 mL/h u toku 4-6 sati dovodi do supresije aldosterona u serumu u EHT na manje od 280 pmol/L ( $<10$  ng/dL), ali ne i u primarnom aldosteronizmu. Predloženi su čak i strožiji kriterijumi za isključivanje primarnog aldosteronizma kao supresija aldosterona u

serumu na manje od 140-220 pmol/l (<5-8 ng/l). Brojni protokoli variraju u predloženoj dozi i vremenu davanja slanah rastvora.

- **Fludrokortizonski test** je vrlo pouzdan dijagnostički supresioni test u slučajevima gde odnos aldosteron/PRA ukazuje na mogući primarni aldosteronizam. Njime se obezbeđuje stabilna ekspanzija volumena koja u svim drugim stanjima dovodi do potpune supresije renina i aldosterona. Kao i kod prethodnih testova baziranih na efektu povećanja volumena, kontraindikacije za izvođenje su značajna HT, srčana i bubrežna insuficijencija. Test se izvodi u bolnici da bi se obezbedilo pravilno izvođenje i sprečili neželjeni efekti.

Fludrokortizon acetat se daje na 6 sati po 0.1 mg tokom 4 dana (04.00/10.00/16.00/22.00 h). Uz obroke u kojima je unos soli ad lib dodaje se 3x20-30mg NaCl (poželjno u tabletama sporooslobađajućeg NaCl). Takođe se na 6 h uz fludrokortizon dodaje i KCl (poželjno u tabletama sporooslobađajućeg KCl) koliko je potrebno da se održi normokalemija. Radi lakše procene, kalijum u serumu se određuje u 08.00,10.00,15.00 i 19.00 h. Aldosteron se određuje u miru i naporu pre testa i trećeg i četvrtog dana testa na uobičajeni način. Nepostojanje supresije posturalnog aldosterona 3. i 4. dana na <5 ng/dl potvrđuje aldosteronizam.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

### Biohemijsko testiranje

- Najčešće korišćen test u diferencijalnoj dijagnostici primarnog aldosteronizma je **posturalni odgovor aldosterona i PRA**. Uzorci se uzimaju u 08.00 i 10.00 h u bolnici, jer je neophodno da pacijent leži između ponoći i 08.00 h, a zatim 2 sata šeta, sedi ili stoji. Pouzdanost testa može se povećati istovremenim određivanjem kortizola. Poželjno je ovaj test izvesti dva do tri puta.

Zdrave i osobe sa EHT imaju posturalni porast serumskog aldosterona od najmanje 50% u odnosu na početni, ali i osobe sa IHA i APA koji reaguje na angiotenzin (AT) II. Osobe sa APA nezavisnim od AT II i ASD pokazuju paradoksalni posturalni pad aldosterona u odnosu na jutarnje vrednosti, paralelno s padom ACTH i kortizola. Otkrivanjem sve većeg broja osoba sa APA osetljivim na AT II ovaj test je izgubio na značaju u diferencijalnoj dijagnostici APA i IHA.

- **Deksametazonskim supresionim testom** se isključuje postojanje ASD. Test se izvodi davanjem deksametazona 0.5 mg na 6 sati (04.00/10.00/16.00/22.00 h) tokom 4 dana, na normalnom unosu soli. Normokalemija se održava davanjem KCl na osnovu izmerenih vrednosti u serumu u 8 i 10h. Uzorci za određivanje aldosterona i PRA u miru i naporu (8 i 10h) se uzimaju pre testa i 3. i 4. dana testa. Kod osoba sa ASD aldosteron je i posturalno nemerljiv 3. i 4. dana. Da bi se izbegao tranzitorni supresorni efekat deksametazona i na zdrave osobe, neophodno je da se uzorci uzimaju tek nakon 48 h trajanja testa. Produženo davanje deksametazona čak i u manjim dozama koriguje HT i hipokalemiju u ASD, održavajući niske vrednosti serumskog aldosterona.

## Radiološka ispitivanja

- Aldosteronomi su obično manji od 2cm što otežava njihovo otkrivanje. Serijski preseci na 3 mm *spiralnim CTom* omogućavaju prepoznavanje tumora u nadbubregu veličine 5 mm. Time se stvara i mogućnost incidentalnog otkrivanja malih afunkcionih adenoma, pri čemu aldosteronomi ipak mogu ostati neprimećeni u drugom nadbubregu. **MR** nadbubrega nema dodatnih prednosti u dijagnostici primarnog aldosteronizma.
- **Adrenokortikalna scintigrafija** sa NP-59 ( $^{131}\text{J}$ -6- $\beta$ -jodometil-19-norholesterol) diferencira APA od IHA. Međutim, lateralizacija nije specifična za aldosteronome jer se vidi i kod unilateralnih adrenalnih tumora koji ne proizvode aldosteron.
- **Uzorkovanje adrenalnih vena** i određivanje koncentracije aldosterona je najsenzitivniji način za dijagnostikovanje IHA i APA. Primenjuje se u situacijama gde biohemijska i radiološka ispitivanja nisu donela konkluzivne rezultate. Uzorci se uzimaju simultano iz leve i desne adrenalne i periferne vene. Rizik za intra i periadrenalne hemoragije, kao i otežan pristup desnoj adrenalnoj veni čine ovaj pouzdan test lateralizacije hipersekrecije aldosterona manje prihvatljivim. U većini slučajeva APA odnos aldosterona u serumu sa ipsilateralne i kontralateralne strane je veći od 10. Da bi se povećala senzitivnost metode može se istovremeno meriti i kortizol, čime se potvrđuje ulazak u obe adrenalne vene, a može se posmatrati i odnos aldosteron:kortizol, koji je u kontralateralnoj suprimiranoj žlezdi niži nego na periferiji.

## Neklasične forme primarnog aldosteronizma

Značajni izuzeci svojih grupa su aldosteron proizvodeći adenom koji odgovara na stimulaciju reninom i unilateralna adrenalna hiperplazija jer je sekrecija aldosterona u ovim poremećajima kontrolisana na način suprotan očekivanju za radiološki nalaz.

## Genetska osnova za različita stanja mineralokortikoidnog ekscesa

Najčešća nasledna forma aldosteronizma je **ASD**. To je autozomno dominantni poremećaj nastao tokom mejoze zbog formiranja hibridnog gena, nosioca genetskog materijala dva blisko locirana gena, koji kodiraju završne etape produkcije aldosterona i kortizola. Rezultat je ektopična ekspresija sinteze aldosterona u zoni fascikulati pod kontrolom ACTH i povećana produkcija aldosterona i hibridnih steroida, 18-oksokortizola i 18-OH-kortizola. U dijagnostici ove forme aldosteronizma od značaja su anamneza (rana pojava izražene i refraktorne hipertenzije), porodična anamneza, klinički i hormonski odgovor na deksametazonu supresiju. Takođe, kod ovih osoba davanje Tetracozaktrina depo im 1mg/12h tokom 5 dana dovodi do permanentnog (ne tranzitornog) porasta aldosterona, „hibridni“ steroidi 18-oksokortizol ili 18-hidroksikortizol u plazmi i urinu su povišeni više od 10 puta (kao u unilateralnom APA osetljivom na AT II), a u DNA leukocita periferne krvi može se naći himerični gen metodom Southern blott.

**Kongenitalna adrenalna hiperplazija** zbog deficita 11  $\beta$ -hidroksilaze i 17  $\alpha$ -hidroksilaze su praćene hipertenzijom i hipokalemijom. Uzrok je preterana produkcija deoksikortikosterona (DOC) koja suprimira PRA, a aldosteron je nizak.

**Očigledan mineralokortikoidni ekscres** je sindrom koji se javlja zbog smanjene aktivnosti 11  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze koja normalno inaktivira kortizol u bubregu konvertujući ga u kortizon. Nivo kortizola je više od 10 puta viši nego kortizona, te se vezuje za MK receptore u distalnim tubulima. Hereditarna forma nastaje zbog mutacije gena koji kodira bubrežni izoenzim, a fenotip je HT, niska PRA, hipokalemija, normalan kortizol i nizak aldosteron u serumu.

## RENOVASKULARNA HIPERTENZIJA

Tačna prevalenca renovaskularne hipertenzije (RVH) u opštoj populaciji nije poznata, a u osoba sa hipertenzijom (HT) iznosi oko 0,2 do 5%. Dijagnozu RVH je važno postaviti iz najmanje dva razloga:

1. RVH je najčešća kurabilna forma hipertenzije u svakom uzrastu
2. RVH predstavlja jedan od potencijalno kurabilnih uzroka hronične bubrežne insuficijencije.

RVH je obično posledica ateroskleroze ili fibromuskularne displazije renalnih arterija. Nalaz stenozе bubrežne arterije ne znači istovremeno i dijagnozu RVH. Za dijagnozu RVH treba dokazati ishemiju bubrega koja predstavlja stimulus za skok krvnog pritiska preko renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Stenoza bubrežne arterije uzrokuje smanjenje perfuzije bubrega što ima za posledicu skok renina i angiotenzina II. Angiotenzin II dovodi do vazokonstrikcije eferentne arteriole što pomaže u održavanju intraglomerulskog pritiska i filtracije.

Zbog relativno male učestalosti RVH ne preporučuje se screening svih hipertoničara na RVH. Na RVH upućuju sledeća klinička stanja:

1. ozbiljna HT (dijastolni TA preko 120 mm Hg).
2. akcelerirana ili maligna hipertenzija sa III ili IV stepenom retinopatije.
3. srednje izražena ili ozbiljna HT u pacijenta sa difuznom aterosklerozom ili slučajno otkrivenom asimetrijom u veličini bubrega.
4. akutno nastalo povećanje vrednosti serumskog kreatinina u hipertenzivnog pacijenta posle primene ACE inhibitora ili iz nepoznatog razloga.
5. sistolno - dijastolni šum u trbuhu.
6. početak hipertenzije u uzrastu ispod 20 ili iznad 50 godina.
7. srednja ili teška hipertenzija u pacijenata sa ponavljanim plućnim edemom.
8. hipokalijemija sa normalnim ili povišenim vrednostima renina u odsustvu diuretske terapije.
9. negativna porodična anamneza obolevanja od HT.

**Standardni test za dijagnozu renalne vaskularne bolesti je selektivna renalna arteriografija.** Ona je finalni arbitar, ali ne može dati informaciju o funkcionalnom značaju stenozе. Pored toga što definiše stepen i mesto stenozе, angiogram najčešće razlikuje aterom od fibromuskularne displazije. Zbog rizika koje arteriografija nosi razvijene su novije neinvazivne imaging i farmakološke metode kao **screening testovi za RVH**. Aktuelni neinvazivni screening testovi su:

1. *stimulacija kaptoprilom uz određivanje PRA*
2. *kaptoprilska renografija*

3. *Doppler ehosonografija*
4. *MR angiografija*
5. *spiralni CT*

- Određivanje samo PRA ne može poslužiti za dijagnozu RVH pošto je PRA povišena samo u 50 do 80% pacijenata sa RVH. Test počiva na činjenici da glomerulska filtracija ishemičnog bubrega zavisi od uticaja angiotenzina na eferentnu glomerulsku arteriolu čiji nivo značajno pada posle aplikacije kaptoprila što ima za posledicu reaktivnu hiperreninemiju. Ovaj odgovor je u RVH izraženiji nego u esencijalnoj hipertenziji, a pozitivnim testom se smatra skok renina od najmanje 150% u odnosu na bazalnu vrednost (ili 400% ukoliko je bazalna vrednost PRA ispod 3 ng/ml/h). Senzitivnost testa je 93 do 100%, a specifičnost od 80 do 95%.
- Radioizotopsko ispitivanje bubrega pre i posle aplikacije kaptoprila može pomoći u otkrivanju unilateralne ishemije bubrega. Specifičnost i senzitivnost ovog testa je oko 90%.
- Kombinacija direktnog ehosonografskog ispitivanja renalnih arterija (B mode) i merenja protoka kroz bubrežne arterije tehnikom Dopplera je od skora postalo popularan screening test za stenozu bubrežne arterije. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost ove procedure je veća od 90%.
- MR angiografija ima senzitivnost od 92 do 97%, dok spiralni CT pokazuje nešto bolje rezultate: senzitivnost od 98%, a specifičnost od 94%. Obe metode su ograničene samo na proksimalne delove bubrežne arterije i ne detektuju stenozu njenih grana.

Pored selektivne renalne angiografije u grupu invazivnih dijagnostičkih postupaka spada i **selektivno uzmanje uzoraka za određivanje renina iz renalnih vena**. Zbog hipersekrecije renina iz ishemičnog bubrega odnos vrednosti renina iz afektiranog i zdravog bubrega može biti odlučujući test pri proceni hemodinamskog značaja stenozе bubrežne arterije i potrebe za njenom anatomskom korekcijom. Odnos koncentracija renina iz renalne vene afektiranog i zdravog bubrega veći od 1.5 uglavnom ukazuje na funkcionalni poremećaj. U pacijenata sa stenozom obe bubrežne arterije vrednost renina pokazuje određeni stepen asimetrije kao u pacijenata sa unilateralnom stenozom i obično je viša u bubregu u kome je arteriogram pokazao veći stepen stenozе.

Ni jedan od testova ne može sa sigurnošću da predvidi odgovor krvnog pritiska na korekciju stenozе bubrežne arterije.

## MONITORING KRVNOG PRITISKA

Monitoring krvnog pritiska (Ambulatory blood pressure measurement „ABPM”) je metoda učestalog merenja krvnog pritiska tokom 24 sata pomoću kompjuterizovanih aparata. Već 20 godina se naporno radi na usavršavanju automatskih aparata za merenje krvnog



pritiska koji su doveli u pitanje dalju upotrebu Riva-Rocci sfingomanometra. Predikcija kardiovaskularnog mortaliteta je bolja sa ABPM-om u odnosu na pojedinačna klinička merenja. Kliničke indikacije za ABPM su:

- Varirajući krvni pritisak
- Granični slučajevi
- Dijagnoza maskirane hipertenzije
- Dijagnoza hipertenzije belih mantila
- Dijagnoza hipertenzije kod trudnica
- Identifikacija noćne hipertenzije
- Rezistentna hipertenzija
- Procena efikasnosti terapije tokom 24 sata
- Evaluacija sniženog krvnog pritiska

*Tabela 1. Referentne vrednosti krvnog pritiska za ABPM.*

Krvni pritisak (mmHg)	Normalno	Visoko
Dan	≤ 135/85	> 140/90
Noć	≤ 120/70	> 125/75
24 sata	≤ 130/80	> 135/85

Referentne vrednosti za ABPM su manje u odnosu na referentne vrednosti za pojedinačno kliničko merenje krvnog pritiska i prikazane su u tabeli 1. U svakodnevnoj praksi koristi se pojedinačno kliničko merenje krvnog pritiska i odluke se donose na osnovu merenja tokom dana. Monitoring krvnog pritiska tokom dana i noći prikazuje variranje krvnog pritiska za vreme aktivnosti i sna što omogućuje indentifikaciju i evaluaciju sledećih fenomena krvnog pritiska:

- Hipertenzija belih mantila (WCH) se dijagnostikuje kada je klinički izmeren krvni pritisak iznad 140/90 mmHg a ABPM meri normalne vrednosti krvnog pritiska tokom dana. Analize pokazuju da 15-30% populacije ima WCH. Četvrtina hipertenzivne populacije ima WCH. Osobama sa WCH-om se bespotrebno daje terapija, redukuje radna sposobnost i pogrešno se svrstavaju u hipertoničare. Da li ove osobe imaju veći rizik još uvek je stvar debate a preporuka je da se jednom godišnje radi kontrolni ABPM.
- Maskirana hipertenzija je definisana normalnim vrednostima klinički izmerenog krvnog pritiska i visokim vrednostima krvnog pritiska izmerenih pomoću ABPM-a. Procena je da ovakvih osoba u SAD ima oko 10 miliona. Broj aparata za ABPM još uvek je mali i zato se savetuje ABPM kod osoba sa graničnim vrednostima klinički izmerenog krvnog pritiska, pozitivnom familijarnom anamnezom, sa kardiovaskularnim rizikom i dijabetesom.
- Noćna hipertenzija se jedino može dijagnostikovati neinvazivno pomoću ABPM-a. Kod ovih osoba postoji povećan rizik za kardiovaskularni mortalitet. Izostanak normalnog pada krvnog pritiska tokom noći (non-dipper) u odnosu na dan je udruženo sa većim oštećenjem ciljnih organa a može biti nespecifičan znak sekundarne hipertenzije.

- Hipertenziju u trudnoći je veoma bitno korektno dijagnostikovati da ne bi dolazilo do nepotrebnog davanja antihipertenziva, niti njihove prekomerne upotrebe. WCH se javlja u 30% trudnica. Kod trudnica sa WCH češće dolazi do carskog reza u odnosu na normotenzivne tako da se pomoću ABPM-a može izbeći nepotrebna intervencija. Nema još jasnih pokazatelja da ABPM može sa sigurnošću predvideti pojavu eklampsije.
- Hipertenzija starijih osoba je praćena većim procentom WCH-a, izolovanom sistolnom hipertenzijom, posturalnom hipotenzijom, postprandijalnom hipotenzijom, dnevnom hipotenzijom/noćnom hipertenzijom, lekovima izazvanom hipotenzijom i autonomnom disfunkcijom. Syst-Eur studija je pokazala da je ABPM bolji prediktor kardiovaskularnog rizika kod starijih osoba u odnosu na kliničko merenje krvnog pritiska. Kako su starije osobe osetljive na neželjene efekte antihipertenziva, indentifikacija hipotenzije omogućuje bolju regulaciju krvnog pritiska kod ovih osoba.
- Hipotenziju ili epizode niskog krvnog pritiska je veoma bitno dijagnostikovati kod starijih osoba sa kompromitovanom cirkulacijom i kod mladih osoba sa simptomima niskog krvnog pritiska. Analizom ABPM-a izbegava se lekovima izazvana hipotenzija i pojava neprijatnih simptoma.
- Terapija hipertenzije je bolja i efikasnija kada se određuje na osnovu ABPM-a u odnosu na kliničko merenje krvnog pritiska. Staessen i kolege su pokazale da je terapija određena pomoću ABPM-a manje intenzivna i sa boljom prognozom u odnosu na terapiju koja je određena pomoću kliničkog merenja krvnog pritiska.

Britansko i Evropsko udruženje za hipertenziju (British Hypertension Society i European Society of Hypertension) publikovale su preporuke koje aparate za ABPM treba koristiti i njihovu upotrebu u kliničkoj praksi. U našem Institutu koristi se Schiller BR-102 aparat koji je testiran prema protokolima „British Hypertension Society“ i „US Association for the Advancement of Medical Instrumentation“.

### **Metodologija upotrebe aparata:**

- 15 – 30 minuta je neophodno za postavljanje aparata
- Preporuka za veličinu manžetne data u tabeli 2
- Izmeriti krvni pritisak na obe ruke i ako je razlika u sistolnom krvnom pritisku:
  - < 10 mmHg koristi se ruka gde je izmeren niži krvni pritisak
  - ≥ 10 mmHg koristi se ruka gde je izmeren viši krvni pritisak
- Podesiti aparat da meri krvni pritisak svakih 30 minuta
- Objasniti pacijentu kako radi aparat i dati instrukcije:
  - Za vreme merenja da ne pomeraju ruku
  - Između merenja da imaju svakodnevnu aktivnost
  - Da zapišu vreme kada su zaspali i ustali
  - Da zapišu vreme uzimanja lekova
  - Da zapišu tegobe koje su imali za vreme merenja

**Tabela 2.** Veličina manžetne u odnosu na obim ruke.

<b>Manžetna</b>	<b>Balon (širina × dužina cm)</b>	<b>Obim nadlaktice (cm)</b>
Mala (dečija)	12 × 18	< 23
Standardna	12 × 26	< 33
Velika	12 × 40	< 50

Interpretacija i dijagnostika pomoću ABPM-a je kompleksnija u odnosu na pojedinačno kliničko merenje i zato je neophodna upotreba standardizovanih kompjuterskih programa kao što je DABL koji olakšavaju analizu rezultata i tada prednosti ove tehnike mogu poboljšati dijagnostiku i lečenje hipertenzije.

## LITERATURA

1. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001,134:315-329.
2. Neumann PHH, Bausch B, McWhinney RS et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002,346:1459-1466.
3. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) I-meta-iodobenzylguanidine [ (131) I-mIBG]. *Clin Endocrinol* 2001,55:47-60.
4. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Isidori A, et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. *Clin Endocrinol* 2002,57:169-183.
5. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993,260:1317-1320.
6. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al.. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993,363:458-460
7. Dluhy RG, Lawrence JE and Williams GH. Endocrine hypertension. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S and Polonsky KS (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*, Tenth ed., Saunders,2003,552-585.
8. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA and Tunny TJ. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD (ed.). *Textbook of Hypertension*, Blackwell Scientific Publications, London,1994,865-892.
9. Kaplan NM. Primary aldosteronism. In: Kaplan NM (ed.). *Kaplan's Clinical Hypertension*, Eighth ed., Lippincott Williams and Wilkins, New York, 2002,455-479.
10. Don BR, Schambelan M and Lo JC. Endocrine Hypertension. In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*, LMB, McGraw-Hill,2004,414-438.
11. Don BR, Schambelan M. Endocrine Hypertension. In Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*, Sixth ed., Lange Medical Books/McGraw-Hill,2001,377-398.

12. Pickering TG, Mann SJ. Renovascular Hypertension: Medical Evaluation and Nonsurgical Treatment. In Laragah JH, Brenner BM. Hypertension, Second ed. Raven Press, 1995, 2039-2054.
13. Staessen J, Thijs L, Fagard R, et al for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; **282**:539-546.
14. O'Brien E, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; **320**:1128-1134.
15. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011–1053.
16. Owens P, Atkins N, O'Brien. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; **34**:267-272.
17. Pickering T, Davidson K, Gerin W. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; **40**:795-796.
18. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F et al. Prognostic Value of 24-Hour Blood Pressure in Pregnancy. *JAMA* 1999; **282**:1447-1452.
19. Owens P, O'Brien ET. Hypotension in patients with coronary disease - can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? *Heart* 1999; **82**:477-481.
20. White W. Guidelines on the clinical utility of ABPM. *Blood Press Monit* 1998; **3**:181-184.

## DIJAGNOSTIČKI TESTOVI U DIABETES MELLITUSU I HIPOGLIKEMIJI

*Srdan Popović, Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Ljiljana Lukić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

## DIABETES MELLITUS AND HYPOGLYCEMIA: DIAGNOSTIC TESTS

*Srdan Popović, Aleksandra Jotić, Ljiljana Popović, Ljiljana Lukić*

*Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical center of Serbia  
13, Dr Subotića str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Dijabetes melitus je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterišu hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom delovanju u ciljnim tkivima. Dijagnoza dijabetesa se postavlja na osnovu vrednosti glikemije našte u plazmi  $\geq 7,0$  mmol/l u najmanje dva navrata ili na osnovu vrednosti glikemije  $\geq 11,1$  mmol/l u 120 min 2h OGTT-a. Za procenu tolerancije glukoze dovoljno je određivanje glikemije našte. OGTT je i dalje validna dijagnostička procedura, ali se ne preporučuje kao prva metoda u rutinskom skriningu. Tokom trajanja bolesti, javljaju se mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. Mikrovaskularne komplikacije kao što su retinopatija i nefropatija ispoljavaju se u oko trećine pacijenata sa tipom 2, odnosno u oko trećine i čak polovine pacijenata sa tipom 1 dijabetesa u periodu dužem od 10 godina trajanja bolesti. Rizik od koronarne bolesti je 2-5 puta veći, a smrtnost od cerebrovaskularnog insulta je 2-7 puta veća u dijabetičara u poređenju sa nedijabetičarima. U pacijenata sa dijabetesom skoro 1/5 tokom života registruje ulceracije na stopalu, a njihova pojava u čak 80% slučajeva prethodi amputaciji donjih ekstremiteta. Funkcionalni testovi za ispitivanje insulinske sekrecije su: glukagonski test i intravenski test glukozne tolerancije. Funkcionalni testovi koji se najčešće koriste za određivanje insulinske senzitivnosti su: model homeostaze, minimalni model, euglikemijski i hiperinsulinemijski klamp. Hipoglikemiju definiše nivo glukoze u krvi  $<2.5$  mmol/l sa simptomima neuroglikopenije. Najpouzdaniji supresioni test za dijagnostičku evaluaciju hipoglikemija našte je test 72-časovnog gladovanja.

**Cljučne reči:** dijabetes melitus, dijagnoza, komplikacije, testovi, hipoglikemija

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is group of metabolic disorders with hyperglycemia due to the defect of insulin secretion or defect in its action in target tissues or both. Diagnosis of diabetes mellitus is a random plasma glucose concentration  $\geq 7,0$  mmol/l in at least 2 separate samples, or plasma glucose level  $\geq 11,1$  mmol/l 2h after 75gr oral glucose load. Fasting plasma glucose is the most reliable test for diagnosing diabetes in asymptomatic individuals. 2h OGTT is still valid diagnostic procedure, but it is not mandatory for routine screening. Microvascular and macrovascular complications could develop during clinical course of the disease. Microvascular complications like retinopathy and nephropathy are developed in one third of patients with diabetes type 2, or in one third - even one half - of the patients with diabetes type 1, following at least 10 years of disease duration. Coronary disease risk is 2-5 times greater, and mortality caused by cerebrovascular insult is 2-7 times greater in diabetics relative to non-diabetics. Almost 1/5 of all diabetics some time in their life register foot ulcerations, whose occurrence anticipates amputation of lower extremities in even 80% of cases. Functional tests for evaluation of insulin secretion are: intravenous glucose tolerance test and stimulation test with glucagon. The most frequent functional tests for evaluation of insulin sensitivity are: homeostasis model, minimal model analysis, euglycemic and hyperinsulinemic clamp. Hypoglycemia is defined if plasma glucose levels are  $<2.5$  mmol/l with symptoms of neuroglycopenia. The most valid test for evaluation fasting hypoglycemia is 72h fast.

**Key words:** diabetes mellitus, diagnosis, complications, tests, hypoglycemia

## SKRAĆENICE

<b>CT</b> – kompjuterizovana tomografija	<b>IGF2</b> – insulinu sličan faktor rasta 2
<b>CVI</b> – cerebrovaskularni insult	<b>IGT</b> – intolerancija na glukozu
<b>GAD</b> – glutamat dekarboksilaza	<b>IFG</b> – gubitak normalne glikemije našte (Impaired Fasting Glucose)
<b>GD</b> – gestacijski dijabetes	<b>ITM</b> – indeks telesne mase
<b>GIK</b> – glukoza-insulin-kalijum	<b>IVGTT</b> – intravenski test opterećenja glukozom
<b>DKA</b> – dijabetična ketoacidoza	<b>KVB</b> – kardiovaskularne bolesti
<b>DR</b> – dijabetična retinopatija	<b>KAN</b> – kardiovaskularna autonomna neuropatija
<b>EEG</b> – elektroencefalografija	<b>MEN-1</b> – multipla endokrina neoplazija tip 1
<b>EKG</b> – elektrokardiografija	<b>MODY</b> – Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>HbA1c</b> – glikozilirani hemoglobin	<b>NICH</b> – non-islet cell hipoglikemije
<b>HHS</b> – hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje	<b>NMR</b> – nuklearna magnetna rezonanca
<b>IAA</b> – anti-insulinska antitela	<b>OGTT</b> – oralni test opterećenja glukozom
<b>IA2</b> – antitela na tirozin fosfatazu A2	<b>UEA</b> – urinarna ekskrecija albumina
<b>ICA</b> – antitela na ostrvca pankreasa	
<b>IGF1</b> – insulinu sličan faktor rasta 1	

Dijabetes melitus je grupa metaboličkih bolesti koje se karakterišu hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom delovanju u ciljnim tkivima. Klasifikacija dijabetesa je etiološka, a imajući u vidu različite patogenetske mehanizme, predložena je podela klinički manifestnog dijabetesa u jednu od četiri osnovne kategorije:

1. Tip 1 dijabetesa
2. Tip 2 dijabetesa
3. Drugi specifični oblici dijabetesa
4. Gestacijski dijabetes

Dijagnoza dijabetesa se započinje određivanjem jutarnje glikemije našte. U slučaju postojanja povišene glikemije  $> 6 \text{ mmol/l}$ , preporučuje se da se određivanje glikemije našte ponovi još jednom, ali ne istog, nego narednih dana. Ukoliko je ponovljena vrednost glikemije konzistentna sa prvom vrednošću pacijent se svrstava u jednu od navedenih kategorija za dijagnozu poremećaja tolerancije glukoze, prikazanih na Tabeli 1. U slučaju da je dobijeni rezultat glikemije nekonzistentan sa prvom vrednošću, savetuje se da se uradi oralni test opterećena glukozom (OGTT) i u tom slučaju, na osnovu nalaza OGTT-a pacijent se svrstava u jednu od navedenih dijagnostičkih kategorija prema Tabeli 1.

**Tabela 1.** Kriterijumi za klasifikaciju poremećaja tolerancije glukoze

Normalna tolerancija glukoze	
	• Glikemija našte $< 6.1 \text{ mmol/l}$ ( $< 110 \text{ mg/dl}$ )
<i>ili</i>	• Glikemija 2h posle oralno uzete glukoze (OGTT) $< 7.8 \text{ mmol/l}$ ( $< 140 \text{ mg/dl}$ )
Diabetes mellitus	
	• Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obroke) $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ ( $200 \text{ mg/dl}$ ) uz prisustvo tipičnih dijabetičnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u težini)
<i>ili</i>	• Glikemija našte $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ ( $126 \text{ mg/dl}$ )
<i>ili</i>	• Glikemija u 2h u toku OGTT $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ ( $200 \text{ mg/dl}$ )

Nastavak **Tabele 1.** na strani 135

<i>Ukoliko navedene vrednosti glikemija nisu praćene odgovarajućim simptomima, neophodno je ponoviti ispitivanje u različite dane bilo kojom od navedenih metoda</i>	
	● Gubitak normalne glikemije našte (IFG) ili Intolerancija glikoze (IGT)
	● Glikemija našte 6,1 mmol/ℓ (110mg/dℓ) ili više ali manja od 7.0mmol/ℓ (126mg/dℓ)
<i>ili</i>	● Glikemija u 2h u toku OGTT-a između 7.8mmol/ℓ (140 mg/dℓ) i 11.1mmol/ℓ (200mg/dℓ).

## TIP 1 DIJABETESA

U osnovi dijabetesa tipa 1 je destrukcija beta ćelija ostrvaca endokrinog pankreasa posredovana autoimunskim mehanizmima i karakteriše se u trenutku kliničkog ispoljavanja oštećenom, a ubrzo i potpuno uništenom sposobnošću insulinske sekrecije.

### Klinička prezentacija:

- Nalaz glikemije našte od  $\geq 7$  mmol/ℓ
- Nalaz glikemije našte od  $\geq 7$  mmol/ℓ, često udružen sa tipičnim simptomima za dijabetes
- Često je prisutna i ketonurija
- Ne tako retko u vreme otkrivanja bolesti postoji i ketoacidoza, naročito kod dece i adolescenata
- Mlađi od 35 godina (ne uvek)

### Kliničko Ispitivanje:

Prilagoditi anamnestičkim podacima i nalazu u fizikalnom pregledu, a minimum treba da obuhvata sledeće:

- Odrediti elektrolite, parametre bubrežne funkcije i funkcije jetre, kompletan lipidogram i tireodne hormone
- U urinu odrediti ketone
- Godine starosti obolelog su od značaja, ali ne presudnog za postavljanje dijagnoze
- Određivanje antitela: ICA, GAD, IA2 je korisno ali nije neophodno za dijagnozu.
- Skrining za otkrivanje predijabetesnog stanja u razvoju tipa 1 dijabetesa se ne preporučuje u opštoj populaciji, ali se u dobro kontrolisanim studijama može vršiti u prvih rođaka obolelog od ovog tipa dijabetesa

## TIP 2 DIJABETESA

Ovaj tip dijabetesa je daleko najčešći oblik i čini oko 2/3 svih obolelih od dijabetesa, a u njegovoj osnovi je poremećena insulinska senzitivnost, odnosno insulinska rezistencija, uz povišen nivo insulinemije, što može biti posledica kombinovanog poremećaja insulinske sekrecije i senzitivnosti.

### Klinička prezentacija:

- Tipični simptomi za dijabetes uz glikemiju našte  $\geq 7$ mmol/ℓ ili ako je u bilo kom slučajnom uzorku glikemije  $\geq 11,1$  mmol/ℓ, ili u 2h OGTT- a  $\geq 11,1$  mmol/ℓ

### Kliničko ispitivanje:

Prilagoditi anamnestičkim podacima i nalazu u fizikalnom pregledu, a minimum treba da obuhvata sledeće:

- Određivanje ureje i elektrolita, funkcije jetre, kompletnog lipidograma i tireodnih hormona
- U urinu odrediti ketone, proteinuriju (u odsustvu mikroalbuminurije)
- Uraditi EKG u svih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa
- Za skrining diabetes mellitus-a tip 2 predlaže se određivanje glikemija našte u svih osoba starijih od 45 godina i to svake tri godine. Kod asimptomatskih osoba iz rizičnih grupa skrining se vrši i u mladim godinama, što je prikazano u Tabeli 2.

*Tabela 2. Faktori rizika za diabetes mellitus tip 2*

1.	Porodična anamneza o dijabetesu tip 2 (roditelji, jedan blizanac)
2.	Gojaznost ( $\geq 20\%$ od poželjne telesne težine ili BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> )
3.	Starost $\geq 45$ godina
4.	Ranije utvrđe sindrom intolerancije glikoze (IGT) ili sindrom gubitka normalne glikemije našte (IFG)
5.	Podaci o gestacijskom dijabetesu ili podaci da žena rodila dete teže od 4 kg
6.	Hipertenzija ( $\geq 140/90$ mmHg)
7.	HDL holesterol $\leq 0.9$ mmol/l i/ili trigliceridi $\geq 2.8$ mmol/l
8.	Sindrom policističnih ovarijuma (PCO sindrom)

## DIJAGNOZA DRUGIH SPECIFIČNIH OBLIKA DIJABETESA

### Kliničko ispitivanje:

- Dijagnoza drugih specifičnih oblika dijabetesa se postavlja na osnovu istih kriterijuma kao i za druge oblike dijabetesa, ali se mora utvrditi tip poremećaja, stanje ili bolest koje dovodi do njegove pojave (genetski defekti funkcije beta ćelije- Maturity Onset Diabetes of the Young-MODY, genetski defekti u dejstvu insulina, bolesti egzokrinog pankreasa, endokrinopatije, lekovima ili hemikalijama, infekcijama indukovani dijabetes, retki oblici imunološki posredovanog dijabetesa, nasledne bolesti)
- Za postavljanje dijagnoze dijabetesa koji se označavaju kao drugi specifični tipovi dijabetesa, neophodna je dobra laboratorija posebno za genetska ispitivanja kako bi se utvrdio tip poremećaja, bolest ili stanje koje je dovelo do njegovog ispoljavanja

Praćenje metaboličkog stanja u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, prikazano je u Tabeli 3.

*Tabela 3. Praćenje metaboličkog stanja u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa*

<b>Preporučuje se:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1.5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) najmanje jednom do dva puta nedeljno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte najmanje još 3 puta nedeljno u pacijenata na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji (4 doze insulina na dan);</li></ul>

Nastavak *Tabele 1.* na strani 137



<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1.5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) najmanje dva do četiri puta nedeljno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije pre glavnih obroka i pre spavanja u pacijenata na terapiji insulinskom pumpom;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom bolesti, izmene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● neophodna je češća kontrola kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije u slučajevima kada kontrola glikemije nije izvodljiva, ili ako pacijent izrazito nije motivisan da sprovodi samokontrolu glikemija;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati ketonuriju ili (po mogućstvu) ketonska tela u krvi kada postoji hiperglikemija, bolest ili povraćanje;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● obavezno kontrolisati ketonuriju ili (po mogućstvu) ketonska tela u krvi kada postoji hiperglikemija i bez prisustva drugih oboljenja ili tegoba u pacijenata na terapiji insulinskom pumpom</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati nivo HbA1c na 2-4 meseca;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije i HbA1c i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja</li> </ul>

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa se odvija kroz redovne i godišnje kontrolne preglede, što je prikazano u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

Kontrolni pregledi	Redovna kontrola (najmanje jednom u 2 meseca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pregled problema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Identifikacija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ skorih događaja i novih simptoma</li> <li>○ novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Analiza i planiranje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Analiza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ rezultata samokontrole i njihova diskusija</li> <li>○ načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)</li> <li>○ efekata edukacije (nega stopala)</li> <li>○ insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama</li> <li>○ drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes</li> <li>○ stanje i terapija vaskularnih faktora rizika</li> <li>○ stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>● saglasnost</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ o uspešnosti tretmana glavnih problema</li> <li>○ o ciljevima za naredni period</li> <li>○ o izmenama u terapiji</li> <li>○ o intervalu do sledeće konsultacije</li> </ul>

Godišnja kontrola Uključuje sledeće:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Analiza simptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti</li> <li>● neuropatije, erektilne disfunkcije</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Evaluacija vaskularnog rizika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Evaluacija pojave dijabetesnog stopala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Evaluacija pojave nefropatije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Evaluacija pojave retinopatije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● pregled očnog dna i oštine vida</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pregledi kod drugih specijalista po potrebi</li> </ul>	

Praćenje metaboličkog stanja u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, prikazano je u Tabeli 5.

**Tabela 5.** Praćenje metaboličkog stanja u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa

<b>Preporučuje se:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji kontrolisati dnevni profil glikemija (pre i 1.5-2h posle glavnog obroka, pre spavanja i u 03h) jednom u 2 meseca, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte i postprandijalno najmanje još jednom mesečno;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● u pacijenata na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati dnevni profil glikemija jednom mesečno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte najmanje i postprandijalno još jednom nedeljno;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+ insulin kontrolisati dnevni profil glikemija jednom nedeljno, a međuvremenu kontrolisati nivo glikemije našte i postprandijalno najmanje još jednom nedeljno;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrola glikozurije se može primeniti bez kontrole glikemije 1-7 puta nedeljno postprandijalno ukoliko su rezultati konstantno negativni a postignute su prethodno ciljne vrednosti glikemija</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kontrolisati nivo glikemije više puta dnevno tokom bolesti, izmene načina života ili u slučaju neprepoznavanja hipoglikemija;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+ insulin kontrolisati posebno nivo glikemije noću (02-04h) ako se sumnja na neprepoznavanje hipoglikemija u toku noći;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● neophodna je češća kontrola glikemije kada postoje varijacije u načinu ishrane ili fizičke aktivnosti;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● neophodna je posebna oprema za samokontrolu glikemija osobe sa oštećenim vidom;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● u pacijenata samo na nemedikamentnoj terapiji ili na medikamentnoj terapiji oralnim agensima kontrolisati nivo HbA1c na 2-6 meseci a u u pacijenata na medikamentnoj terapiji insulinom ili kombinovanoj terapiji oralni agensi+insulin na 2-4 meseca;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati postojanje hipoglikemijskih epizoda u slučaju normalnih ili niskih nivoa HbA1c</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati lipidni profil (ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol, trigliceride) na 2-6 meseci ukoliko nisu postignute željene vrednosti, u suprotnom godišnje</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati arterijski pritisak na svakom kontrolnom pregledu sve dok vrednosti ne budu ispod ciljnih vrednosti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● analizirati individualnu povezanost postizanja ciljnih terapijskih vrednosti glikemije, HbA1c lipoproteina i arterijskog pritiska i promene kvaliteta života u cilju njihovog usklađivanja</li> </ul>

Praćenje efekata terapije u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa se odvija kroz redovne i godišnje kontrolne preglede, što je prikazano u Tabeli 6.

**Tabela 6.** Praćenje efekata terapije u tipu 1 dijabetesa: redovni i godišnji kontrolni pregledi

<p><b>Kontrolni pregledi</b></p> <p>REDOVNA KONTROLA (NAJMANJE JEDNOM U 3-4 MESECA)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Pregled problema<ul style="list-style-type: none"><li>○ Identifikacija<ul style="list-style-type: none"><li>● skorih događaja i novih simptoma</li><li>● novonastalih teškoća u sprovođenju samokontrole dijabetesa</li></ul></li><li>○ Analiza<ul style="list-style-type: none"><li>● rezultata samokontrole glikemije i kontrole nivoa HbA1c</li><li>● rezultata kontrole nivoa lipoproteina</li><li>● rezultata merenja arterijskog pritiska</li><li>● načina ishrane, fizičke aktivnosti i navika (pušenje)</li><li>● efekata edukacije (nega stopala)</li><li>● insulinske terapije i iskustva sa hipoglikemijama</li><li>● drugih stanja i terapije koje mogu uticati na dijabetes</li><li>● stanje i terapija drugih vaskularnih faktora rizika</li><li>● stanje i terapija komplikacija i drugih problema identifikovanih na godišnjoj kontroli</li></ul></li></ul></li><li>● Analiza i planiranje<ul style="list-style-type: none"><li>○ saglasnost<ul style="list-style-type: none"><li>● o uspešnosti tretmana glavnih problema</li><li>● o ciljevima za naredni period</li><li>● o izmenama u terapiji</li><li>● o intervalu do sledeće konsultacije</li></ul></li></ul></li></ul> <p>GODIŠNJA KONTROLA</p> <p>Uključuje sledeće:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Analiza simptoma<ul style="list-style-type: none"><li>○ ishemijske bolesti srca, periferne vaskularne bolesti</li><li>○ neuropatije, erektilne disfunkcije</li></ul></li><li>● Evaluacija vaskularnog rizika</li><li>● nivo lipida, arterijski pritisak, pušenje<ul style="list-style-type: none"><li>○ Evaluacija pojave dijabetesnog stopala</li></ul></li><li>● promene kože, ishemija, ulceracija, odsustvo pulseva, oštećenja senzorne funkcije, deformiteti/rigidnost zglobova, obuća</li><li>● Evaluacija pojave nefropatije</li><li>● ekskrecija albumina i nivo serumskog kreatinina<ul style="list-style-type: none"><li>○ Evaluacija pojave retinopatije</li></ul></li><li>● pregled očnog dna i oštine vida</li><li>● Pregledi kod drugih specijalista po potrebi</li></ul>
---

## AKUTNE KOMPLIKACIJE

Akutne komplikacije dijabetes melitusa su hipoglikemija, kao i različite manifestacije hiperglikemijskih kriza: dijabetesna ketoacidoza (DKA), hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS), laktatna acidoza.

Klinička prezentacija DKA i HHS su prikazane na Tabeli 7.

**Tabela 7.** Laboratorijski nalazi u DKA i DNHS

	<b>DKA</b>	<b>DNHS</b>
Glukoza, <sup>a</sup> mmol/l (mg/dl)	16.7-33.3 (300-600)	33.3-66.6 (600-1200)
Na, meq/l	125-135	135-145
K, <sup>a</sup> meq/l	Normalno do ↑ <sup>b</sup>	Normalno
Mg <sup>a</sup>	Normalno <sup>b</sup>	Normalno
Cl <sup>a</sup>	Normalno	Normalno
Fosfati <sup>a</sup>	↓	Normalno
Kreatinin, μmol/l (mg/dl)	Lako ↑	Umereno ↑
Osmolalnost, mOsm/ml	300-320	330-380
Ketoni u plazmi <sup>a</sup>	++++	+/-
Bikarbonati, <sup>a</sup> meq/l	<15 meq/l	Normalno do blago ↓
Arterijski pH	6.8-7.3	>7.3
Arterijski PCO <sub>2</sub> , mmHg	20-30	Normalno
Anjonski zjap <sup>a</sup> [Na - (Cl + HCO <sub>3</sub> )], meq/l	↑	Normalno do blago ↑

<sup>a</sup> Velike promene se dešavaju u toku terapije DKA.

<sup>b</sup> Iako je nivo u serumu povišen, ukupne rezerve u telu su obično snižene

## Kliničko ispitivanje

• Anamneza: potencijalni precipitirajući faktori: neadekvatno davanje insulina, infekcija (pneumonija/urinarna infekcija/gastroenteritis/sepsa), ishemija (cerebralna, koronarna, mesenterična, periferalna), lekovi (kokain)
• Fizikalni nalaz: znaci dehidracije, Kusmaulovo disanje, hipotenzija, hipotermija, gastrična staza, groznica, letargija / cerebralni edem / moguća koma
• Laboratorijske analize su prikazane u Tabeli 7. i podrazumevaju: određivanje nivoa glikemije, kreatinina i ketona u plazmi, arterijskog pH i PCO <sub>2</sub> , ketona u urinu i izračunavanje anjonskog zjapa. Analize je potrebno ponavljati na 2 i 6 sati.

## Laktatna acidoza

Pod laktatnom acidozom se arbitrarno podrazumeva metabolička acidoza praćena porastom nivoa laktata u serumu više od 5 mmol/l (0,5-1,5). U dijabetesu laktatna acidoza može biti:

- asimptomatska, i može nastati kao posledica unosa oralnih antidijabetika iz grupe bigvanidina
- prateća pojava dijabetesne ketoacidoze.

### **Klinička prezentacija**

- povraćanje, Kussmaul-ovo disanje i nespecifični abdominalni bolovi

## **HIPOGLIKEMIJA U DIJABETESU**

Hipoglikemija se definiše kao vrednost glikemije  $< 3,5$  mmol/l.

Incidenca hipoglikemije je značajno viša u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa, ne retko prolazi nedijagnostikovana, i češće se registruje noću. Uzroci i predisponirajući faktori za pojavu hipoglikemije su: relativni višak insulina, endogenog ili egzogenog, pojačana fizička aktivnost ili propušten obrok.

### **Klinička prezentacija**

- Adrenergički simptomi i znaci: tremor, znojenje, tahikardija
- Neuroglikopenijski simptomi i znaci: smanjena koncentracija, konfuznost, iritabilnost, otežan govor, glavobolja, neobično ponašanje, fokalne ili generalizovane konvulzije

### **Kliničko ispitivanje**

- Određivanje nivoa glikemije
- Procena težine hipoglikemije prema kliničkim simptomima:
  - Stepen 1 – hipoglikemija bez simptoma, prisutna samo kao biohemijski parametar
  - Stepen 2 – hipoglikemija sa umerenom simptomatologijom – može sanirati sam pacijent
  - Stepen 3 – ozbiljna hipoglikemija-neohodna je pomoć druge osobe
  - Stepen 4 – veoma ozbiljna hipoglikemija praćena komom i konvulzijama, ili smrtnim ishodom.

## **HRONIČNE KOMPLIKACIJE**

Tokom trajanja bolesti, javljaju se mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija, neuropatija) kao i makrovaskularne (koronarna bolest, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest) komplikacije.

### **Dijabetesna retinopatija**

Proliferativna dijabetesna retinopatija je najčešći uzrok oštećenja vida u tipu 1 dijabetesa, dok je u tipu 2 uzrok slabog vida, uglavnom dijabetesna makulopatija, uz postojanje približno dvostruko većeg rizik od pojave katarakte u ovom tipu dijabetesa.

### **Dijagnoza dijabetesne retinopatije**

Dijagnoza dijabetesne retinopatije zasniva se na otkrivanju nekog od stadijuma u razvoju ove hronične komplikacije dijabetesa metodom fluorescentne angiografije i/ili retinalne fotografije.

Stadijumi razvoja dijabetesne retinopatije:

- Minimalna neproliferativna dijabetesna retinopatija
- Blaga neproliferativna dijabetesna retinopatija
- Umerena neproliferativna dijabetesna retinopatija

- Ozbiljna neproliferativna (preproliferativna) dijabetesna retinopatija
- Proliferativna dijabetesna retinopatija
- Klinički značajan makularni edem (bez obzira na stadijum retinopatije)

### Metode procene dijabetesne retinopatije

Efikan skринing sistem treba da postigne osetljivost od 80% i specifičnost od 95% sa tehničkom greškom manjom od 5%. Merenje vidne oštine pomaže pri interpretaciji makulopatije.

Metode za skринing:

- Retinalna fotografija (osetljivost od 80%), predstavlja efikasniju metodu kontrole nego što je direktna oftalmoskopija.
- Direktna oftalmoskopija (retko kada postiže osetljivost od 80%) čak i kada je vrše dobro edukovani ispitivači.
- Biomikroskopiranje očnog dna na dilatiranu pupilu koju primenjuju obučeni oftalmolozi može da postigne sličnu ili veću osetljivost nego retinalno fotografisanje.

Metode za sistematsku kontrolu dijabetesne retinopatije:

- Retinalna fotografija 7 standardnih polja očnog dna (digitalnom kamerom ili na filmu 35 mm)
- Biomikroskopiranje očnog dna
- Direktnu oftalmoskopiju treba koristiti samo kao privremenu metodu.

Navedene metode se vrše na dilatiranu pupilu.

### Utvrđivanje razvoja dijabetesne retinopatije:

Skrинing dijabetesne retinopatije

- Sistematska godišnja kontrola dijabetesne retinalne bolesti treba da se vrši kod svih dijabetičara.
- Pacijenti sa dijabetesom tipa 1 treba da se kontrolišu od 12 godine života. Ako je početak dijabetesa tipa 1 u postpubertetskom uzrastu, skринing retinopatije treba započeti 3 godine nakon postavljanja dijagnoze.
- Pacijenti sa dijabetesom tipa 2 kontrolišu se od trenutka postavljanja dijagnoze.

### Intervali kontrola

Preporuke za praćenje i kontrolu pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom, su prikazane u Tabeli 8.

*Tabela 8. Intervali kontrola u pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom prema stadijumu bolesti*

Stadijum retinopatije	Interval kontrola
● Bez retinopatije ili Minimalna neproliferativna DR	⇒ na 12 meseci
● Blaga neproliferativna DR	⇒ na 9 meseci
● Umerena neproliferativna DR	⇒ na 6 meseci
● Ozbiljna neproliferativna DR (preproliferativna DR)	⇒ na 4 meseca
● Proliferativna DR	⇒ na 2-3 meseca
● Klinički značajan makularni edem (bez obzira na stadijum retinopatije)	⇒ na 2-4 meseca

## DIJABETESNA NEFROPATIJA

Dijabetesna nefropatija je vrlo značajna hronična komplikacija dijabetesa i predstavlja jedan od vodećih uzroka terminalne bubrežne insuficijencije, kao i smrtnosti u ovoj fazi bubrežnog oboljenja.

Dijabetesna nefropatija je u osnovi glomerulsko oboljenje koje se ispoljava u oba tipa dijabetesa i čiji razvoj prolazi pet osnovnih faza:

- Faza glomerulske hiperfiltracije
- Faza normoalbuminurije
- Faza incipijentne nefropatije (mikroalbuminurija, UEA: 30-300 mg/24h)
- Faza manifestne proteinurije
- Faza bubrežne insuficijencije

### Dijagnoza dijabetesne nefropatije

- Dijagnoza manifestne nefropatije se postavlja na osnovu nalaza perzistentne proteinurije (> 500 mg/24h), u uslovima odsustva urinarne infekcije, prethodnog intenzivnog fizičkog napora ili drugih činilaca koji mogu privremeno povećati urinarnu ekskreciju proteina.

### Skrining dijabetesne nefropatije

- pojava mikroalbuminurije, tj. UEA 30-300 mg/24h je vrlo pouzdan klinički marker progresije ka proteinuriji i bubrežnoj insuficijenciji
- faza koja se karakteriše mikroalbuminurijom definisana je kao incipijentna nefropatija
- detekcija incipijentne nefropatije na osnovu mikroalbuminurije uključena je kao neizostavni deo ne samo savremene dijagnostike nefropatije nego i redovnog praćenja pacijenata sa dijabetesom.

U pacijenata sa dijabetesom, detekcija nefropatije treba da se obavlja prema preporukama prikazanim na Tabeli 9.

*Tabela 9. Detekcija dijabetesne nefropatije*

#### **Skrining dijabetesne nefropatije:**

testirati postojanje proteinurije (pomoću test traka) najmanje jednom godišnje

- ako je proteinurija odsutna, testirati
  - albuminuriju
  - albumin/kreatinin odnos
- ako je albuminurija 30-300 mg/24h ili albumin/kreatinin odnos > 2.5 mg/mmol
- ponoviti merenje
  - analizirati postojanje drugog uzroka
  - mikroalbuminurija: marker vaskularnih komplikacija u tipu 2 dijabetesa
  - povišen kreatinin: oboljenje renalnih arterija, diuretici u tipu 2 dijabetesa
  - ako je nalaz potvrđen pratiti progresiju oštećenja bubrega na redovnim kontrolama
  - ako je nalaz potvrđen, pratiti nalaz arterijskog pritiska na redovnim kontrolama
  - ako je nalaz potvrđen, pratiti nalaz urinarne infekcije na redovnim kontrolama

*Napomena: skrining bubrežne funkcije i arterijskog pritiska su deo godišnje kontrole*

## **Dijagnoza i praćenje razvoja dijabetesne nefropatije**

- testiranje proteinurije
- testiranje albuminurije
- testiranje odnosa albumin/kreatinin
- utvrđivanje incipijentne nefropatije
- praćenje bubrežne funkcije u rizičnih pacijenata
- praćenje arterijskog pritiska u rizičnih pacijenata
- praćenje urinarne infekcije u rizičnih pacijenata
- utvrđivanje incipijentne nefropatije
- utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa manifestnom nefropatijom
- utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom
- utvrđivanje i praćenje faktora rizika u pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom

## **KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA U DIJABETESU**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su u obolelih od dijabetesa, bez obzira na tip dijabetesa, vrlo česte i procenjuje se da je morbiditet i mortalitet od ove grupe obolenja 2-5 puta veći nego u nedijabetičara sličnih godina starosti, a rezultati novijih istraživanja pokazuju da čak 75% dijabetičara umire od KVB.

### **Klinička prezentacija koronarne bolesti u dijabetesu**

- Pojava bolesti u mlađem životnom dobu u odnosu na nedijabetičare
- Često brz i progradijentan tok bolesti uz prisustvo difuznih i često vrlo rasprostranjenih promena na krvnim sudovima.
- Kliničkom slikom često dominira izostanak klasičnih anginoznih bolova zbog vegetativne neuropatije, a ekvivalenti anginoznih bolova kod dijabetičara su gušenje ili malaksalost i preznojavanje.

### **Dijagnoza koronarne bolesti u dijabetesu**

Dijagnoza koronarne bolesti se kod dijabetičara postavlja:

- Na isti način kao i kod nedijabetičara, i po istim kriterijumima, a na osnovu subjektivnih smetnji (specifičnih tegoba ili ekvivalentnih tegoba) i tipičnih promena na ST segmentu na standardnom EKG zapisu

### **Kliničko ispitivanje koronarne bolesti u dijabetesu**

- S obzirom na osobenosti kliničke slike kod dijabetičara, potrebno je kontrolisati EKG čak i kada bolesnik nema uobičajene tegobe i to bar jednom godišnje
- Ukoliko se na EKG zapisu ne utvrde tipične promene za koronarnu bolest, a bolesnik ima pozitivne i druge faktore rizika i/ili pomenute nespecifične simptome potrebno je konsultovati i kardiologa da bi se uradio test opterećenja
- Standardni test opterećenja i pored visoke specifičnosti ima senzitivnost da otkrije prisustvo koronarne bolesti u samo 50-60 % slučajeva



### **Specifični problemi:**

- U nejasnim slučajevima potrebno je uraditi standardni test opterećenja
- U slučajevima kada se EKG pregledom i standardnim testom opterećenja dijagnoza ne može postaviti, a bolesnik ima tegobe, potrebno je uraditi stres ehokardiografiju, a po potrebi i koronarografiju
- Poznato je da se kod znatnog broja obolelih od dijabetesa tipa 2 često i pre postavljanja dijagnoze može utvrditi postojanje kardiovaskularnih komplikacija

### **Utvrđivanje razvoja koronarne bolesti u dijabetesu:**

Skrining za rano otkrivanje koronarne bolesti se sprovodi u:

- u svih dijabetičara
- ali i u osoba koje imaju IGT ili IFG
- podrazumeva obavezno snimanje EKG

### **Intervali kontrola**

Najmanje jednom godišnje ispituje se:

- da li bolesnik ima još neki faktor rizika
- snima se EKG
- po potrebi izvodi se i test opterećenja
- ukoliko je prisutan još neki faktor rizika, potrebno je pratiti indeks telesne mase (ITM), kompletan lipidogram, vrednosti TA

## **HIPERTENZIJA U DIJABETESU**

Hipertenzija je dosta česta i u tipu 1 i u tipu 2 dijabetesa i značajno utiče na nastanak i progresiju drugih komplikacija dijabetesa i procenjuje se da čak 60%-70% bolesnika ima hipertenziju.

### **Dijagnoza hipertenzije u dijabetesu**

Dijagnoza hipertenzije u dijabetesu se postavlja ako je sistolna tenzija veća od 130 a dijastolna od 80 mmHg i to na osnovu:

- ako u tri razdvojena merenja bolesnik ima tenziju iznad granica koje su određene
- merenje se obavlja posle 5 min odmora u sedećem i u stojećem stavu

### **Kliničko ispitivanje hipertenzije u dijabetesu**

Kada se postavi dijagnoza hipertenzije, kod svih obolelih od dijabetesa se moraju izvršiti dodatna klinička ispitivanja radi procene udruženosti hipertenzije sa drugim bolestima ili stanjima koja mogu uticati na tok i komplikacije dijabetesa.

- Proveravaju se podaci o tipu i dužini trajanja dijabetesa
- Porodična anamneza: pozitivna za hipertenziju i/ili kardiovaskularne bolesti
- Ocenjuje se glikoregulacija i da li je aktuelna terapija dijabetesa optimalna
- Ispituje se funkcija bubrega (mikroalbuminurija, proteinurija, kreatinin u krvi i urinu, Na i K)
- Ispituju se i drugi faktori rizika za hipertenziju i kardiovaskularne bolesti (lipidni status)

- Ispituje se stanje kardiovaskularnog sistema (EKG, a po potrebi i Rtg srca)
- Ispituju se i druge komplikacije dijabetesa (pregled očnog dna, neurološka obrada)
- Na osnovu dobijenih nalaza procenjuje se da li je potrebna dodatna, kompleksnija obrada

#### **Specifični problemi:**

- u slučaju neuobičajenih varijacija krvnog pritiska, za dijagnozu hipertenzije belog mantila (bolesnik ima hipertenziju samo kad vidi lekara) ili kada postoje znaci i simptomi koji ukazuju da verovatno postoji hipertenzija koja nije registrovana standardnim metodama dijagnoza se u tih pacijenata postavlja tek posle primene neinvazivnog ambulatornog monitoringa krvnog pritiska

#### **Utvrđivanje razvoja hipertenzije u dijabetesu:**

Skrining za rano otkrivanje hipertenzije u dijabetesu sprovodi se u:

- svih dijabetičara
- ali i u osoba sa IGT i IFG
- neophodno je na svakom kontrolnom pregledu kontrolisati krvni pritisak
- minimum kontrole - najmanje jednom godišnje

#### **Intervali kontrola**

- Krvni pritisak se kod normotenzivnih dijabetičara meri bar 2-3 puta godišnje i to u sedećem i stojećem položaju.
- Ako se utvrdi hipertenzija onda su kontrole češće, prema rezultatima terapije a poželjno jednom mesečno.

## **CEREBROVASKULARNA BOLEST U DIJABETESU**

Cerebrovaskularne bolest u obolelih od dijabetesa je makrovaskularna komplikacijama i predstavlja vrlo ozbiljno, potencijalno fatalno stanje, a smrtnost dijabetičara koji dožive cerebrovaskularni insult (CVI) je 2-7 puta veća u odnosu na nedijabetičare.

#### **Klinička prezentacija cerebrovaskularne bolesti u dijabetesu**

- vrtoglavice, omaglice, smetnje u održavanju ravnoteže, gubitak svesti
- tranzitorne krize svesti (kasnije tranzitorni ishemijski ataci)
- infarkti mozga
- intrakranijalno krvarenje, različitih lokalizacija

#### **Dijagnoza cerebrovaskularne bolesti u dijabetesu**

- Anamneza u kojoj se navode smetnje koje bi ukazivale na mogući poremećaj u krvotoku mozga i/ili prisustvo drugih makrovaskularnih komplikacija
- Ispitivanje faktora rizika za makrovaskularne komplikacije
- Palpacija pulseva karotidnih arterija
- Neurološki pregled
- Ultrasonografski kolor Doppler pregled karotidnih arterija

### **Detaljnija specijalistička ispitivanja (ako je indikovano) podrazumevaju:**

- Transkranijalni dopler
- Angiografsko ispitivanje
- CT mozga radi detekcije ishemijskih zona
- EEG radi registrovanja fokalnih žarišta iritacije

### **Dijagnoza akutno nastalog CVI se vrši na osnovu:**

- neurološkog pregleda
- lumbalne punkcije
- CT i NMR pregleda mozga kako bi se registrovali infarkti, ishemijske zone i krvarenja

### **Utvrđivanje razvoja cerebrovaskularne bolesti u dijabetesu:**

Najmanje jednom godišnje:

- sporovodi se u svih dijabetičara, ali i u pacijenata sa IFG i IGT
- ispituje se da li bolesnik ima još neki faktor rizika za razvoj CVB
- kontrola vrednosti krvnog pritiska
- kontrola lipidograma
- neurološki pregled
- pristupa se korekciji svih faktora rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija.

### **Periferna vaskularna bolest u dijabetesu**

U prethodnim studijama je pokazano da skoro 1/5 pacijenata sa dijabetesom tokom života registruje ulceracije na stopalu, a da njihova pojava u čak 80% slučajeva prethodi amputaciji donjih ekstremiteta.

### **Klinička prezentacija periferne vaskularne bolesti u dijabetesu:**

- Pojava bola u toku hoda, koji prestaje nakon 1-2 minuta od prekida hoda (claudicatio intermitens), osećaj hladnoće u donjim ekstremitetima, grčevi.
- U fizikalnom nalazu zapažaju se promene u izgledu kože i njenim adneksima kao i atrofija mišića, uz palpaciju oslabljenih pulseva na magistralnim arterijama.

### **Dijagnoza periferne vaskularne bolesti u dijabetesu**

- Anamnestički podaci: claudicatio intermitens, osećaj hladnoće, bledilo kože uz sporije zarastanje rana i ponavljaju pojavu ulceracija
- Fizikalni nalaz: promene u izgledu kože i njenim adneksima, atrofija mišića, uz palpaciju oslabljenih pulseva na magistralnim arterijama. Elevacija noge pod uglom od 45 stepeni u trajanju od 15 sec izaziva bledilo kože
- Oslabljeni pulsevi na magistralnim arterijama su indikacija za kolor Doppler pregled arterija donjih ekstremiteta. Ako su Doppler indeksi značajno sniženi (< 0.5) indikovano je uraditi arteriografiju krvnih sudova donjih ekstremiteta

### **Skrining periferne vaskularne bolesti u dijabetesu**

- u svih dijabetičara, kao i u pacijenata sa IFG i IGT.
- najmanje 2-3 puta godišnje palpiraju se pulsevi svih dostupnih arterija
- najmanje jednom godišnje vrši se provera faktora rizika uz stalnu edukaciju bolesnika.

## DIJABETESNO STOPALO

Dijabetesno stopalo predstavlja kasnu komplikaciju dijabetesa koja nastaje kao posledica neuroloških oštećenja i ishemije tkiva najčešće u kombinaciji sa superponiranom infekcijom

### Klinička prezentacija:

- ulceracije (sa infekcijom ili bez nje)
- tipični deformitet stopala (sve do Charcotove artropatije)
- pojava hroničnog otoka
- pojava ishemijskih promena sve do nastanka nekroze i gangrene.

### Dijagnoza dijabetesnog stopala

- Anamneza: podaci o tipu i dužini trajanja dijabetesa, prisustvo neurovaskularnih simptoma
- Fizički pregled: anatomske anomalije i deformiteti stopala, poremećena statika i opterećenje patološkim pritiskom na pojedine delove stopala, zadebljanja kože, žuljevi, ulceracije i druge lezije, promena boje i suvoća kože, prisustvo fisura, ragada i edema
- Procena vaskularnog statusa
  - palpacija pedalnih pulseva (a. dorsalis pedis i a. tibialis posterior), inspekcija boje i određivanje temperature kože stopala. Nalaz člankovno/brachijalnog indeksa manjeg od 1 ukazuje na poremećaj cirkulacije u nogama
  - Doppler ultrasonografski pregled i merenje pritiska na nožnom palcu, odnosno fotolaser Doppler pletizmografija na nožnim palčevima, i merenje transkutanog kiseoničnog pritiska na dorzumu stopala.
  - angiografski pregledi indikovani su u pacijenata kandidata za vaskularne hirurške intervencije .
- Procena neurološkog statusa
  - korišćenje kliničkog neuropatskog skora: Semmes-Weinsteinovog (10 gramskog) monifilamenta za procenu somatosenzornog praga, ispitivanje praga osetljivosti za vibracioni senzibilitet zvučnom viljuškom, a specijalizovani elektromioneografski pregledi su u domenu neurologa

## DIJABETESNA NEUROPATIJA

Dijabetesna neuropatija nastaje kao posledica oštećenja perifernih nerava u dijabetesu i može se manifestovati kao: distalna simetrična senzomotorna polineuropatija (akutna i hronična), autonomna neuropatija, mononeuropatije i proksimalna motorna neuropatija.

### Distalna, simetrična hronična senzomotorna neuropatija

#### Klinička prezentacija

- najčešća u kliničkoj praksi, difuznog karaktera, zahvata pretežno stopala, širi se na gore poput čarapa, a u podmakloj fazi zahvata i šake
- pretežno je senzornog tipa, sa čestim prisustvom subkliničke autonomne neuropatije, a u uznapredovalim formama dolazi i do motornih ispada

- značajno doprinosi sindromu dijabetesnog stopala i pojavi neuropatskih ulceracija.

### Dijagnoza senzomotorne neuropatije

- Anamnestički podaci o prisustvu karakterističnih simptoma: parestezije uz osećaj bockanja, peckanja, trnjenja, bolovi različitog karaktera i intenziteta, koji mogu zahvatiti i potkolenice, grčevi u listovima nogu, preosetljivost kože na dodir (hiperestezija), tegobe su naročito prisutne u miru, odnosno noću, kada ometaju normalan san, gubitak osećaja za dodir bol, pritisak, toplo, hladno, nezapažene povrede stopala i ulceracije
- Prethodno postojanje neuropatskih ulceracija na stopalu
- Fizikalni nalaz: smanjenje i/ili gubitak vibracionog senzibiliteta i Ahilovog refleksa, mišićna slabost, diskoordinacija pokreta, oduzetost i smanjenje mišićne mase, proksimalna mišićna slabost, atrofija mišića, bolovi i fascikulacije (dijabetesna amiotrofija)
- "Scor sistem" se zasniva na nalazima početnih pregleda donjih ekstremiteta, koji je prikazan u Tabeli 10.

**Tabela 10.** „Scor sistem” za dijabetesnu perifernu polineuropatiju

Ispitivanje neuropatije						
Osetljivost	desno			levo		
	normalno	patološko		normalno	patološko	
Bol (ubod čačkalice)	0	1		0	1	
Vibracija (zvučna viljuška)	0	1		0	1	
Temperatura (hladan metal)	0	1		0	1	
Ahilov refleks	desno			levo		
	prisutan	isforsiran	odsutan	prisutan	isforsiran	odsutan
	0	1	2	0	1	2
<b>Neuropatski scor =</b>	<b>(0-10)</b>					

Koristeći ovaj „scor” sistem može se izvršiti sledeća klasifikacija neuropatije:

- 0 – 2: nema neuropatije
- 3 – 5: blaga neuropatija
- 6 – 8: umerena neuropatija
- 9 – 10: izražena, teška neuropatija

Ovaj sistem se može koristiti i za otkrivanje problema u vezi sa dijabetesnim stopalom, odnosno osoba koje imaju rizik za pojavu dijabetesnog stopala.

- Za ispitivanje osećaja bola treba koristiti neoštru iglu da se ubodom ne bi nanela trauma i unela infekcija
- Za ispitivanje vibratornog senzibiliteta koristi se zvučna viljuška od 128 Hz pri čemu se ispituje senzibilitet i na rukama i na nogama, počevši od palca
- Za ispitivanje Ahilovog refleksa koristi se neurološki čekić, najpre uz normalan udar, a ukoliko izostane odgovor, pokušati sa jačim, forsiranim izazivanjem refleksa. Uporediti Ahilov refleks sa patelarnim refleksom ukoliko je Ahilov oslabljen ili ugašen

- Poređenje toplo hladno može da se izvede dodirivanjem hladnim metalom i npr. prstom ispitivača. Kao dopunski pregled može se ispitati i osećaj na lak dodir (vatom), a ispitivanje osećaja dubokog bola pritiskom na nokat na stopalu.

#### **Dopunski pregledi:**

- Modifikovana zvučna viljuška po Rydel-Seifferu, sa odgovarajućim dodacima na kracima, omogućava bolju kvantifikaciju u proceni senzibiliteta
- Monofilament, koji na kožu izaziva pritisak od 10 g, služi za ispitivanje presorne percepcije i omogućava da se otkriju osobe koje su pod visokim rizikom od nastanka ulcera na stopalu.
- Elektrofiziološka ispitivanja nervne funkcije, koja daju veoma precizne podatke o postojanju neuropatije i o stepenu njene izraženosti su u domenu specijalizovanog neurologa.

## **AUTONOMNA NEUROPATIJA**

U bolesnika s dužim trajanjem dijabetesa mogu se pojaviti brojni poremećaji funkcije različitih organa i organskih sistema kao odraz oštećenja autonomnih nerava, što za posledicu ima raznovrsnu simptomatologiju od strane zahvaćenih organa.

#### **Dijagnoza autonomne neuropatije**

- Postavljanje dijagnoze autonomne neuropatije, zasniva se na prisustvu karakterističnih simptoma i znakova.

#### **Klinička prezentacija autonomne neuropatije:**

- odsustvo znojenja (anhidroza) stopala i donje polovine tela je jedan od prvih znakova moguće autonomne neuropatije
- povećano znojenje (vrata i glave) uz pojavu specifičnog gustatornog znojenja lica (u toku jela), se javlja u podmakloj fazi
- pojava erektilne disfunkcije i razni poremećaji ejakulacije (izostala, retrogradna), simptomi „neurogene” mokraćne bešike s poremećajima njenog pražnjenja
- dijabetesna gastroenteropatija sa poremećajima motorike i sekrecije: poremećaji pasaže jednjaka, gastropareza (osećaj punoće želuca i povraćanje), naizmenična pojava opstipacije i dijareje (naročito noću, a može biti praćena i inkontinencijom), diskinezija žučne kesice.
- simptomi i znaci kardiovaskularne autonomne neuropatije (KAN) su: permanentna tahikardija (i u miru), prisustvo ortostatske hipotenzije pri zauzimanju uspravnog položaja sa pojavom nesvestice, vrtoglavice i omaglice
- sudomotorna disfunkcija: nabrekle vene na dorzumu stopala, topla, rumena koža stopala, uz povećanu sklonost ka ulceracijama stopala i stvaranjem Charcotove artropatije
- neprepoznavanje teških hipoglikemija zbog smanjenog odgovora simpatoadrenalnog sistema i nedovoljno izraženih upozoravajućih simptoma hipoglikemije

## Dijagnoza KAN

- Na osnovu Ewing - Clarke-ovih testova, kojima se registruju varijacije srčane frekvencije pri dubokom disanju, ustajanju, stajanju (iz ležećeg položaja) i pri Valsalvinom manevru, kao i promene vrednosti krvnog pritiska pri stajanju u uspravnom položaju i produženom stisku šake.
- Dodatna dijagnostika KAN: 24-časovno praćenje promena srčanog ritma i vrednosti krvnog pritiska, scintigrafsko prikazivanje globalne i regionalne kardijalne simpatičke inervacije uz korišćenje radioobeleživača I-123-metajodobenzilgvanidina (I-123-MIBG). Normalne, granične i patološke vrednosti za pet standardnih Ewing - Clarke-ovih testova za ispitivanje kardiovaskularnih refleksa prikazane su u Tabeli 11.

Na dobijene rezultate mogu uticati: upotreba alkohola, antihipertenziva, beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, digitalisa

*Tabela 11. Testovi za ispitivanje kardiovaskularnih refleksa i KAN*

<b>Testovi koji pokazuju pretežno funkciju parasimpatikusa</b>	<b>normalno</b>	<b>granično</b>	<b>patološko</b>
Srčana frekv. pri Valsalvinom manevru	>1.21	1,11-1,20	<1,10
Srč. frekv. pri dubokom disanju (udara/min)	>15	11-14	<10
Srč. frekv. pri stajanju (odnos R-R intervala kod 30. i kod 15. otkucaja)	>1.04	1,01-1,03	1.00
<b>Testovi koji pokazuju pretežno funkciju simpatikusa</b>	<b>normalno</b>	<b>granično</b>	<b>patološko</b>
Pad sistolnog krvnog pritiska (mmHg) pri stajanju	<10	11-29	<30
Porast dijastolnog krvnog pritiska (mmHg) pri produženom stisku šake	>16	11-15	<10

## Dijagnostički Postupci

### Glikemija našte

Zlatni standard za dijagnozu dijabetesa je povišena vrednost glikemije našte u plazmi > 7,0 mmol/l u najmanje dva navrata.

### Glikozilirani hemoglobin (HbA1c)

Stepen glikozilacije hemoglobina zavisi od koncentracije glikoze u krvi, reakcija je ireverzibilna tako da poluživot glikoziliranog hemoglobina korelira sa dužinom života eritrocita (do 120 dana). HbA1c odražava koncentraciju glikemije tokom perioda od 8-12 prethodnih nedelja.

Određivanje HbA1c kao parametra dugoročne glikoregulacije vrši se metodom hromatografije. Ne postoje univerzalne referentne vrednosti za HbA1c. U tipu 1 dijabetesa zadovoljavajuće vrednosti HbA1c su: 6,2-7,5, a nezadovoljavajuće > 7,5 %. U tipu 2 dijabetesa, nivo HbA1c ≤ 6,5%, predstavlja jedan od parametara niskog vaskularnog rizika, nivo HbA1c > 6,5%, predstavlja jedan od parametara makrovaskularnog rizika, a nivo HbA1c > 7,5%, predstavlja jedan od parametara mikrovaskularnog rizika.

### **Test oralne tolerancije glukoze – 2h OGTT**

Izvodi se sa 75g glukoze, ujutru posle prekonocnog gladovanja, od 10 h.

Dijagnostički kriterijumi SZO, ako se glikemija određuje iz venske plazme su:

- Za dijabetes 2h posle opterećanja glukozom glikemija  $\geq 11,1$  mmol/l
- Za oštećenu toleranciju na glukozu između 7,8 i 11,1 mmol/l
- Povišena glikemija našte; glikemija našte 6,1-6,9 mmol/l

Na OGTT utiču mnogi faktori osim dijabetesa, kao što su: starost, dijeta, zdravstveno stanje, funkcija gastrointestinalnog trakta, lekovi (diuretici, nikotinska kiselina, beta blokatori, visoke doze nekih hormona) i emocionalno stanje.

2h OGTT treba izvoditi u zdravih osoba, koje nisu neaktivne i koje se uobičajeno hrane i unose dovoljnu količinu ugljenih hidrata, tokom najmanje 3 dana pre izvođenja testa.

Kriterijumi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa su prikazani u poglavlju specifični problemi.

### **Intravenski test opterećanja glukozom – IVGTT**

Ne koristi se rutinski za dijagnozu dijabetesa, već u istraživačke svrhe kao reproducibilni test glikozne potrošnje.

Izvođenje testa: Test traje 150 minuta. Početak testa u 8.00 h. Uzorci za određivanje insulina, C-peptida i glikemije uzimaju se u sledećim vremenima:

-30,0',0,1,3,5,10,20,30,40,50,60,90,120 minut

-30 minut: uzeti 5-8 ml krvi za određivanje insulina i C-peptida

uzeti uzorak krvi za određivanje glikemije na aparatu

0' minut: uzeti uzorke kao za -30 min., a potom odmah nastaviti brzu infuziju

25% glukoze u trajanju od tačno 3 minuta u dozi od 0.5 g/kgTT do

najviše 35g glukoze (doza će za svakog pacijenta biti posebno određena)

0 minut: tačno po završetku infuzije uzeti uzorak za insulin, C-peptid i glikemiju (kao u - 30 i 0' minutu)

1 minut: tačno 1 minut nakon završetka infuzije uzeti uzorke kao u - 30 i 0' minutu

3,5,10,20,30,40,50,60,90,120 minut: isto uzimanje uzoraka

Rezultat se izražava u vidu K vrednosti, koja predstavlja vreme potrebno da se glikoza eliminiše iz cirkulacije ( $K = 0,69/T_{1/2} \times 100$  T<sub>1/2</sub> je vreme potrebno da glukozu dostigne jednu polovinu izračunate nulte koncentracije).

Normalna K vrednost je  $\geq 1,2$ .

Odgovor insulina na intravenski datu glukozu je koristan pokazatelj rezidualne sekrecije beta ćelija tokom razvoja dijabetesa.

### **Test stimulacije glukagonom**

U testu stimulacije, 1 mg glukagona se ubrizgava intravenski. Uzorak za određivanje nivoa C peptida u serumu uzima se iz venske krvi u 0. minutu neposredno pre stimulacije i 6. minuta posle stimulacije glukagonom.



- Vrednost nivoa C peptida u serumu se određuje metodom radioimunoeseja.
- Vrednost nivoa glikemije se određuje metodom korišćenja enzima glukozo-oksidge (pribor Beckman).

Vrednost C peptida veća od 0.6 nmol/l u 6. minutu ukazuje na očuvanu endogenu insulinsku sekreciju.

#### NORMALNE VREDNOSTI C PEPTIDA U SERUMU

- u 0. minutu 0.17-1.0 nmol/l
- u 6. minutu 0.5-3.0 nmol/l.

Testovi za procenu stepena insulinske senzitivnosti su: test oralne tolerancije glukoze, test oralne tolerancije glukoze sa injekcijom insulina, test tolerancije insulina, glukozni klamp: euglikemijski, hiperinsulinemijski klamp, insulinski supresioni test, kontinuirana infuzija glukoze sa procenom pomoću modela, minimalni model, procena modelom homeostaze od kojih se najčešće koriste:

#### Model homeostaze

Insulinska senzitivnost određena modelom homeostaze (homeostasis assessment model, HOMA-IR) prvenstveno detektuje poremećaj senzitivnosti, tj. insulinsku rezistenciju na nivou jetre.

HOMA-IR indeks se izračunava na osnovu vrednosti glikemije i insulinemije našte prema sledećoj formuli:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemija (mU/l)} \times \text{glikemija (mmol/l)} / 22.5$$

Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti korišćenjem metode minimalnog modela

Insulinska senzitivnost se evaluira testom intravenske glukozne tolerancije (IVGT) sa učestalim uzimanjem uzoraka i kompjuterskom obradom dobijenih rezultata korišćenjem metode minimalnog modela, prema modifikaciji originalne Bergmanove metode.

Pre testiranja neophodno je obezbediti stanje 12-časovnog gladovanja. U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa koji su na terapiji peroralnim antihyperglikemicima, poslednja doza antidijabetika se primenjuje 48-72h pre testiranja, zavisno od brzine metabolisanja odgovarajućeg leka. U toku noći pre testiranja, u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa se sprovodi pretretman intravenskom insulinskom infuzijom radi uvođenja u euglikemiju.

U toku ovog oblika IVGT testa, uzorci za određivanje nivoa glukoze i insulina u plazmi se uzimaju neposredno pre i 2,4,8,19,22,30,40,50,70,100 i 180 minuta posle stimulacije sa 0.3g/kgtt iv glukoze. Radi dobijanja adekvatnog nivoa insulinemije za procenu senzitivnosti, od 20. - 25. minuta testa se primenjuje kontinuirana iv infuzija insulina. Obradom rezultata nivoa glikemije i insulinemije pomoću kompjuterskog Minmod programa, se dobija indeks insulinske senzitivnosti.

#### Euglikemijski hiperinsulinemijski klamp

Ova metoda je primenjena prema opisu De Fronza i saradnika za obezbeđivanje konstantne hiperinsulinemije i određivanje ukupne potrošnje glukoze kao osnove za dalja

izračunavanja pri evaluaciji oksidativne i neoksidativne potrošnje glukoze i kao dopunska metoda za utvrđivanje insulinom posredovanog korišćenja glukoze.

Priprema za testiranje obuhvata boravak ispitanika u ležećem položaju najmanje 12h pre testiranja i postavljanje dva venska pristupa, jednog na dorzalnoj strani podlaktice ili šake za uzimanje uzoraka i drugog u kubitalnu venu sa iste strane radi ubrizgavanja insulina i glukoze. Mesto postavljanja kanile venskog pristupa za uzimanje uzoraka se zagreva pomoću haube za sušenje kose na temperaturi 55<sup>o</sup> -60<sup>o</sup> C radi postizanja arterijalizacije venske krvi čime se obezbeđuju pouzdaniji rezultati za preračunavanja u okviru ove metode.

U početku primene metode, započeta je samo kontinuirana intravenska infuzija koja je korigovana na minut u toku prvih 10 minuta prema modifikovanom algoritmu De Fronza i saradnika. Istovremena infuzija glukoze (25% rastvor) se započinje od 4. minuta trajanja infuzije insulina brzinom od 2 mg/kgtt/min. Od 10. minuta nastavlja se insulinska infuzija stalnom brzinom od 1.5 mU/kgtt/min u celom toku testa, a brzina infuzije glukoze se podešava manuelno na osnovu vrednosti glikemije određivane svakih 5 minuta iz arterijalizovane venske krvi. Uzorci za određivanje slobodnog insulina i C peptida u serumu uzimaju se iz istog venskog pristupa u intervalima od 20 minuta.

Potrošnja glukoze u periodu od 20 minuta posle uspostavljanja stabilnog stanja euglikemije izračunava se prema formulama

$$M = INF - UC - SC$$

gde je

- M – potrošnja glukoze
- INF – količina glukoze infundovane u odgovarajućem periodu
- UC – količina glukoze ekskretovane u urinu u odgovarajućem periodu
- SC – korekcija glukoznog prostora (zapremine koju zauzima glukoze u ekstracelularnom prostoru u toku stabilnog stanja hiperinsulinemije i euglikemije u toku primene ove metode),

pri čemu je

$$SC = (G_2 - G_1) \times 0.095$$

gde je

- G<sub>1</sub> – vrednost glikemije na početku odgovarajućeg perioda
- G<sub>2</sub> – vrednost glikemije na kraju odgovarajućeg perioda
- Količina glukoze u urinu utvrđuje se na kraju testa.

Ukupna potrošnja glukoze izračunava se kao srednja vrednost potrošnje glukoze u intervalima od po 20 minuta.

Vrednost parametra insulinske senzitivnosti izračunava se po formuli

$$S_{I-C} = (DINF/DI) / G$$

gde je

- SI-C – indeks insulinske senzitivnosti
- DI – porast insulinemije u odnosu na bazalnu vrednost
- (DINF/DI) – koeficijent nagiba linije regresije dobijene analizom vrednosti M I DI u svakom od intervala od po 20 minuta u okviru posmatranog perioda
- G – srednja vrednost glikemije u odgovarajućem periodu

### Metoda hiperglikemijskog klampa

Metoda hiperglikemijskog klampa po opisu De Fronza i saradnika se koristi za obezbeđivanje konstantne hiperglikemije i za određivanje ukupne potrošnje glukoze kao osnove za dalja izračunavanja pri evaluaciji oksidativne i neoksidativne potrošnje glukoze. Priprema ispitanika je identična kao u prethodnom testu.

Testiranje se započinje kontinuiranom intravenskom infuzijom insulina brzinom od 0.25 mU/kgTT/min, koja se nastavlja istom brzinom u toku celog testa. Istovremeno se započinje infuzija glukoze (25% rastvor) brzinom koja odgovara srednjoj brzini infuzije glukoze primenjene radi obezbeđivanja euglikemije u toku euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa. Vrednosti glikemije se određuje u intervalima od 5 minuta. Posle dostizanja vrednosti glikemije od 14 mmol/l, brzina infuzije glukoze se dalje podešava manuelno na osnovu vrednosti glikemije određivanih svakih 5 minuta. Uzorci za određivanje slobodnog insulina i C peptida u serumu uzimaju se iz istog venskog pristupa u intervalima od 20 minuta.

Potrošnja glukoze izračunava se u periodu posle uspostavljanja stabilnog stanja hiperglikemije u periodima od po 20 minuta, prema formulama iz prethodnog testa.

Ukupna potrošnja glukoze izračunava se kao srednja vrednost potrošnje glukoze u intervalima od po 20 minuta.

### Metoda indirektne kalorimetrije

Metoda indirektne kalorimetrije koristi se za utvrđivanje oksidativne potrošnje glukoze.

Priprema testiranja obuhvata boravak ispitanika u ležećem položaju najmanje 12 h pre testiranja i postavljanje plastične maske aparata za merenje indirektnom kalorimetrijom oko glave i vrata pacijenta čime se obezbeđuje da pacijent diše u uslovima zatvorenog sistema sa stalnim protokom vazduha povezanog sa komorom aparata za merenje promena u koncentracijama kiseonika i ugljen dioksida u vazduhu koji protiče.

U toku testiranja kontinuirano, svakog minuta, registruje se potrošnja kiseonika i produkcija ugljen-dioksida.

Oksidativna potrošnja se izračunava prema formuli

$$G = 4.57 VCO_2 - 3.23VO_2 - 2.6 N$$

gde je

- G – oksidativna potrošnja glukoze
- VCO<sub>2</sub> – količine proizvedenog ugljen-dioksida
- VO<sub>2</sub> – količina potrošenog kiseonika
- N – količina azota ekskretovanog u urinu

### SPECIFIČNI PROBLEMI:

#### Dijabetes i trudnoća

Dijabetes melitus komplikuje 0.2-0.3% svih trudnoća i može bitno uticati na njihov tok i ishod. U tom smislu, neophodno je striktno praćenje majke i ploda tokom sva tri trimestra trudnoće.

## PRVI TRIMESTAR

Postizanje optimalne glikoregulacije

- Monitoring glikoregulacije u kućnim uslovima, ambulantne kontrole na 7-15 dana (određivanje nivoa glikemija našte najmanje tri puta nedeljno, uz određivanje dnevnog profila glikemija pre i 1.5-2h posle glavnih obroka, pre spavanja i u 03h jednom do dva puta nedeljno)
- Edukacija
- Određivanje adekvatne insulinske terapije
- Kontrola HbA1c

## CILJEVI:

Glikemija našte: <5 mmol/ℓ

Postprandijalna glikemija: <7 mmol/ℓ

HbA1c: normalan opseg

## Skrining za komplikacije

- Nefropatija (proteinurija, serumski kreatinin). Trudnoća ima izgleda da bude uspešna ako je nivo serumskog kreatinina prekonceptijski bio <175 μmol/ℓ a dijastolni pritisak <90 mmHg. Ako je prekonceptijski nivo kreatinina bio >250 μmol, nepovoljno se završava više od 50% trudnoća.
- Retinopatija (oštrina vida, pregled očnog dna). Proliferativna retinopatija nije kontraindikacija za trudnoću.
- Makrovaskularne bolesti (kontrola krvnog pritiska, EKG). Infarkt miokarda tokom prvog trimestra je indikacija za prekid trudnoće.

## Ginekološki pregledi

- Pregled ultrazvukom (gestacijska starost, CR/crown-rump/ dužina, kongenitalne anomalije, multipne trudnoće)
- Određivanje krvne grupe, krvne slike, antitela na rubelu, sifilis i hepatitis B.
- Određivanje alfa fetoproteina i nekonjugovanog estriola u serumu zbog skrininga za hromozomske aberacije je manje pouzdano jer su vrednosti ovih parametara značajno niže u trudnica obolelih od dijabetesa.

## DRUGI TRIMESTAR

Postizanje optimalne glikoregulacije

- Monitoring glikoregulacije u kućnim uslovima, ambulantne kontrole od 24. nedelje na 15-30 dana (određivanje nivoa glikemija našte najmanje tri puta nedeljno, uz određivanje dnevnog profila glikemija pre i 1.5-2h posle glavnih obroka, pre spavanja i u 03h jednom do dva puta nedeljno)
- Određivanje serumskog fruktozamina/HbA1c
- Korekcija (povećanje) doze insulina

Monitoring i tretman komplikacija dijabetesa

- Hipertenzija: metildopa, nifedipin
- Retinopatija: laserfotokoagulacija, najbolje prekonceptijski ili što je moguće ranije tokom trudnoće.
- Nefropatija: tokom trudnoće dolazi do pada GFR i porasta proteinurije.

Monitoring rasta i razvoja fetusa

- Ultrasonografski pregled

18-24 nedelja: major malformacije

20-24 nedelja: fetalna ehokardiografija

od 26. nedelje: rast i volumen likvora

### **Ginekološki pregled i praćenje komplikacija**

- Pre-eklampsija
- Polihidramnion
- Infekcije urinarnog trakta
- Vaginalna kandidijaza
- Sindrom karpalnog tunela
- Refluksni ezofagitis

### **TREĆI TRIMESTAR**

Monitoring glikoregulacije

- Doza insulina raste do 34-36. nedelje gestacije a zatim dostiže plato pa malo opada

Monitoring fetalnog rasta

- Česti ultrasonografski pregledi radi detekcije makrozomije (abdominal:head circumference) i određivanje volumena likvora

Komplikacije kod majke

- Pre-eklampsija
- Prevrmeni porođaj

### **GESTACIJSKI DIJABETES**

GD čini 90% svih oblika dijabetesa tokom trudnoće i predstavlja poremećaj u toleranciji glikoze, različite težine, koji se po prvi put javio u toku trudnoće.

### **Klinička prezentacija gestacijskog dijabetesa**

- češći u trudnica starijih od 25. godina, gojaznih, sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes ili prethodnim poremećajima glikoregulacije ili spontanim abortusima

### **Dijagnoza gestacijskog dijabetesa**

Loša reproducibilnost OGTT-a u toku trudnoće ako se izvodi sa 75g glukoze utiče na otežano postavljanje dijagnoze GD.

Glikemija našte  $\geq 7$  mmol/l ili u slučajnom uzorku  $\geq 11,1$  mmol/l, uz održavanje takvog nalaza u ponovljenom merenju, omogućava postavljanje dijagnoze GD a dalja testiranja nisu neophodna.

- Ako nisu registrovane takve vrednosti glikemija, retestiranje se vrši između 24. i 28. nedelje trudnoće. Može se odmah izvesti test sa 100 g glikoze, koji je pouzdaniji, ili se predhodno izvodi inicijalni test sa 50 g glikoze a glikemija se meri 1h posle oralnog uzimanja glukoze.
- Ako se izvodi skrining test sa 50 g glikoze a registruje glikemija u 1h  $\geq 7,8$  mmol/l, onda se obavezno radi i test sa 100 g glikoze. OGTT sa 100 g glikoze se pokazao pouzdanijim i omogućava da se identifikuje i do 90% postojećih GD.
- Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja ako je glikemija našte u venskoj plazmi veća od 5,5 mmol/l, a u 2h OGTT-a veća od 9 mmol/l.
- Šest nedelja posle porođaja žene sa GD moraju biti retestirane

### **Skrining gestacijskog dijabetesa**

NEOPHODNO JE:

- pratiti da li postoji glikozurija i to na svakom pregledu tokom trudnoće
- registrovana glikozurija obavezuje na određivanje glikemije u plazmi
- obavezno određivanje glikemije i u 28. nedelji trudnoće.

Studijska grupa WHO preporučuje da se uradi OGTT sa 75 g glukoze ukoliko je glikemija 2h posle hrane veća od 5,5mmol/l ili veća od 7 mmol/l unutar 2h od uzimanja hrane.

### **DIJABETES I HIRURŠKA INTERVENCIJA**

U pacijenata sa dijabetesom, sprovođenje hirurške intervencije u opštoj anesteziji zahteva specifičan pristup.

#### **Stanje glikoregulacije pre hirurške intervencije:**

- Poželjne vrednosti: glikemija našte  $< 10$  mmol/l, postprandijalno  $< 13$  mmol/l  
HbA1c  $< 9\%$
- Odložiti intervenciju: glikemija našte  $> 17$  mmol/l

#### **Stanje kasnih komplikacija:**

- Nefropatija
- Ishemijska bolest srca
- Retinopatija
- Neuropatija (autonomna)

#### **Pristup terapiji u toku hirurške intervencije**

- Neposredno pred uvođenja u anesteziju započeti infuzijom glukoza-insulin-kalijum (GIK):  
10% glukoza + KCl (10mEq): 100 ml/h + insulin 3 U/h

- Kontrola glikemija svakih 30 minuta uz modifikaciju insulina prema algoritmu:

Glikemija (mmol/l)	Insulin (jed/h)
< 4,4	Stop
4,4 - 5,5	1,5
5,6 - 10,0	3,0
10,1 - 13,9	4,0
> 14,0	5,0

- Ciljne vrednosti glikemije u toku intervencije: 6-10 mmol/l
- U pacijenata sa tipom 2 dijabetesa u stanju zadovoljavajuće glikoregulacije na nemedikamentnoj terapiji ili na terapiji oralnim agensima u toku manjih intervencija (2-3h), može se umesto uvođenja GIK infuzije samo izostaviti redovna terapija  
GIK infuzija se nastavlja do početka ishrane per os.

#### **Pristup terapiji posle hirurške intervencije:**

- nastaviti infuziju insulina i glukoze i.v. sve do početka oralnog unosa hrane
- prekinuti iv. infuziju insulina neposredno pre prvog obroka i započeti prvu dozu kratkodjelujućeg insulina s.c. Dati četiri pojedinačne dnevne doze kratkodjelujućeg insulina ili tri pojedinačne dnevne doze kratkodjelujućeg insulina i jednu dozu srednjedelujućeg insulina s.c. u 22h do uspostavljanja redovne terapije.

#### **Transplantacija endokrinog pankreasa**

Uspešna transplantacija pankreasa značajno poboljšava kvalitet života pacijenata obolelih od dijabetesa smanjujući potrebu za primenom insulinske terapije, čestim samokontrolama glikemija i restriktivnim higijensko-dijetetskim režimom.

Transplantacija pankreasa, celog organa ili njegovog segmenta primenjuje se u terapiji pacijenata sa tipom 1 dijabetesa prema sledećim preporukama:

- Primenjuje se samo ako su obezbeđeni vrlo složeni uslovi praćenja, pripreme i sprovođenja.
- Primenjuje se najčešće uporedo sa ili nakon transplantacije bubrega odnosno u drugim i posebnim indikacijama utvrđenim za ovu metodu.

Indikacija za simultanu transplantaciju bubrega i pankreasa:

- Pacijenti u terminalnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije

Indikacije za transplantaciju pankreasa, u odsustvu indikacija za transplantaciju bubrega:

- istorija čestih i teških akutnih metaboličkih komplikacija (hipoglikemija, hiperglikemija, ketoacidoza)
- nerešivi klinički i emocionalni problemi vezani za egzogenu insulinsku terapiju
- neadekvatna metabolička kontrola dijabetesa i prevencija akutnih komplikacija pri postojećoj insulinskoj terapiji.

## HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija se definiše kada je nivo glikoze u krvi  $< 2.5 \text{ mmol}/\ell$  sa simptomima neuroglikopenije.

### Klinička prezentacija

1. Prisustvo simptoma
  - a) adrenergičkih: pojačano znojenje, anksioznost, tremor, tahikardija, palpitacije
  - b) neuroglikopenijskih: grčevi, slabost, sinkopa, glavobolja, izmene ponašanja, poremećaj vida
2. Potvrđena vrednost glikemije  $< 2.5 \text{ mmol}/\ell$
3. Prestanak simptoma sa unosom ugljenih hidrata
4. Podatak o povećanju telesne mase u oko 30% pacijenata, specifično za organski hiperinsulinizam

Uzroci hipoglikemije navedeni su u Tabeli 12.

*Tabela 12. Uzroci hipoglikemije*

<b>Spontana hipoglikemija je podeljena u dve kategorije</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hipoglikemija našte. Javlja se nekoliko sati (<math>&gt; 5 \text{ h}</math>) posle obroka, na pr. Pri pešačenju, ili tokom noći, ili je precipitirana produženim gladovanjem ili vežbanjem. Uvek ukazuje na neko osnovno oboljenje</li> <li>● Reaktivna/postprandijalna hipoglikemija. Javlja se unutar 2-4 sata po obroku</li> </ul>
<b>Ostali uzroci</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Insulinomi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– benigni u 85%, maligni u 15%</li> <li>– povremeno u sklopu MEN –1 (~ 10 %)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ostali tumori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– povećana sekrecija IGF-2 iz velikih mezenhimalnih tumora, napr. fibrosarkoma, mezotelioma</li> <li>– hepatocelularni karcinom</li> <li>– adrenalni karcinom</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Deficit hormona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adisonova bolest</li> <li>– Deficit hormona rasta</li> <li>– Izolovani ACTH deficit</li> <li>– Hipopituitarizam</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hiperplazija <math>\beta</math>-ćelija – vrlo retko u odraslih</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Autoimuni mehanizmi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– antitela na insulin (za antitela vezan insulin disocira vodeći povećanju nivoa slobodnog insulina). Najčešće se javlja u japanaca. (Plazmafereza i imunosupresija su ponekada neophodne u simptomatskih pacijenata uprkos čestim obrocima)</li> <li>– antitela koja aktiviraju insulinski receptor (retko, a najčešće u sredovečnih žena. Može iziskivati terapiju plazmaferezom i imunosupresiju)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lekovima indukovana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulin</li> <li>– Preparati sulfonilureje</li> <li>– Alcohol (remeti glikoneogenezu što je obično povezano sa slabim depoima glikogena)</li> <li>– Kinin uzrokuje hiperinsulinemiju</li> <li>– Salicilati (? Usled redukovanoog hepatičnog otpuštanja glikoze)</li> </ul>

Nastavak *Tabele 12.* na strani 161



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Popuštanje organa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– akutna insuficijencija jetre</li> <li>– hronično bubrežno oboljenje</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Infekcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– septikemija, na pr. izazvana gramnegativnim mikroorganizmima ili meningokokama; povezana je sa velikim metaboličkim potrebama, smanjenim energetskeg unosom i verovatno citokinima koji nastaju u zapaljenskom procesu</li> <li>– malarija</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gladovanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– anorexia nervosa</li> <li>– kwashiorkor</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Urođene greške metabolizma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bolesti deponovanja glikogena</li> <li>– hereditarna intolerancija fruktoze</li> <li>– maple syrup disease</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Postprandijalno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Idiopatski – povezano sa anksioznošću, praćena autonomnim ali ne i neuroglikopenijskim simptomima</li> <li>– Incipijentni diabetes mellitus – povremeno se prezentuje postprandijalnim hipoglikemijama, najverovatnije usled poremećene sekrecije insulina</li> <li>– Indukovano alkoholom</li> <li>– Nakon gastrektomije (kasni dumping) – usled brzog pražnjenja želuca, sa brzom apsorpcijom glikoze što rezultira većim nego normalno izlučivanjem insulina 1.5 do 2 h po obroku</li> </ul>

### Kliničko ispitivanje:

- Anamneza: pojačano znojenje, anksioznost, tremor, tahikardija, palpitacije, neobično ponašanje, kratkotrajni kolapsi ili gubici svesti, grčevi, slabost, sinkopa, glavobolja, poremećaji vida
- Fizikalni nalaz - videti u kliničkoj prezentaciji
- Testiranje glikemije uz pomoć aparata sa tračicama je nepouzđano za niske vrednosti glikemije, ali pri vrednostima manjim od 4 mmol/l, preporučuje se i merenje vrednosti glikemije u referentnoj laboratoriji
- Testovi funkcije jetre
- Koncentracija etanola u krvi
- Kortizol u krvi ( $\pm$  Sinacthen test)
- Insulinemija našte, C-peptid, proinsulin, i vrednost glikemije tokom epizode hipoglikemije
  - Povišen nivo insulina u vreme hipoglikemije sugeriše insulinom ili samoadministraciju insulina ili preparata sulfonilureje
  - Prisustvo C-peptida ukazuje na endogeno oslobađanje insulina-bilo iz insulinoma ili usled primene sulfonilureje. Insulinomi su obično povezani sa povišenim odnosom proinsulin:insulin
- 3-hidroksibutirat našte (povišen u najvećem broju slučajeva hipoglikemije, ali suprimiran u prisustvu insulina, npr. insulinomi, samoadministracija insulina ili preparata sulfonilureje)

- uzeti u obzir i određivanje IGF-1 i 2 (IGF-2 u hipoglikemijama non-islet cell, NICH, ali ovo je u kombinaciji sa suprimiranim IGF-1 i hormonom rasta, uobičajeni odnos IGF-2:IGF-1 iznosi 3:1, dok se odnos >10 vidi u NICH)
- RTG grudnog koša
- Antitela na insulin i insulinski receptor
- Analiza prisustva preparata sulfonilureje u krvi

#### **Dopunska ispitivanja hipoglikemije našte:**

- 72 satno gladovanje

Verovatno najpouzdaniji test za hipoglikemiju, ali je retko kada neophodan (omogućava detektovanje insulinoma u oko 98% slučajeva, u poređenju sa 24h testom koji detektuje insulinom u oko 71% slučajeva). Pacijent bi trebalo da je uobičajeno aktivan. Na 6 sati se uzimaju uzorci krvi za određivanje glikoze, insulina, C-peptida i proinsulina a test se prekida pri glikemiji < 2.5 mmol/l, ili nakon 72 h. 3-hidroksibutirat bi trebalo meriti na kraju testa a njegovo prisustvo ukazuje da je mala verovatnoća da se radi o insulinomu.

Dijagnoza insulinoma se zasniva na utvrđivanju odsustva supresije sekrecije insulina u uslovima hipoglikemije (glikemija < 2,5 mmol/l; insulinemija  $\geq$  6mU/l; ). Odnos insulinemije i glikemije (I/G indeks IU/mg%) u pacijenata sa insulinomom raste iznad vrednosti 0,3.

- Insulin supresioni test
  - Princip: primena insulina sa ciljem indukovanja hipoglikemije suprimira endogeni insulinsku sekreciju. C-peptid se sekretuje u ekvimolarnim koncentracijama kao insulin, i služi kao pokazatelj endogene insulinske sekrecije
  - Metod: insulin se primenjuje intravenski u dozi od 0.05-0.1 U/kg na sat tokom 2 h a za to vreme se određuje glikemija i nivo C-peptida u plazmi. Glikemija < 2.5 mmol/l uz C-peptid > 150 pmol/l ukazuje na postojanje insulinoma. Test bi trebalo završiti u tom trenutku. Rezultati su mnogo pouzdaniji u koliko se koriste prema godinama normirane vrednosti s obzirom da sa starenjem dolazi do smanjenja C-peptida
  - Oprez: hipoglikemija tokom testa može izazvati epi napade ili gubitak svesti, što iziskuje hitnu intervenciju. Pre otpočinjanja testa bi trebalo isključiti postojanje deficita kortizola i insuficijenciju jetre
- Lokalizacija tumora
  - NMR ili CT koji koristi spiralno skeniranje sa ciljem redukovanja respiratornog artefakta može prikazati i male lezije veličine oko 5 mm nakon primene iv. kontrasta sa senzitivnošću oko 50%
  - Endoskopski ultrazvuk može identifikovati tumore veličine i oko 5 mm sa senzitivnošću oko 80%. Glava pankreasa kroz duodenum a telo i rep kroz želudac
  - Intraoperativni ultrazvuk sa korišćenjem visokofrekventnog transdjusera aplikovanog direktno na pankreas ima senzitivnost oko 90%
  - Rizik od multiplih tumora iziskuje detaljan pregled pankreasa neophodnim u vreme same operacije.

## LITERATURA

1. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes, provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1997,15: 539-544.
2. Report of the Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000,25: S5-S20
3. Masharani U., Karam J.H. Pancretic Hormones & Diabetes mellitus. In *Basic&Clinical Endocrinology*,6 th Edition, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill,2001., p 623-698.
4. Turner HE, Wass JAH: *Diabetes U: Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes* Oxford University Press,2002: 797-891
5. Jabbour SA, Miller JL: Uncontrolled diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001; 21:99-110.
6. Laffel L.: Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res* 1999; 15: 412-426
7. Krentz AJ.: *Diabetes*, Churchill Livingstone 2000,168-185
8. Krentz AJ.: *Diabetes*, Churchill Livingstone 2000,185-188
9. Mizock BA: Controversies in lactic acidosis. *JAMA* 1988; 258: 497-501.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitur. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
11. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998,352-837.
12. Johnson CLW: *Infection and diabetes mellitus. U: Pickup JC, Williams G: Textbook of diabetes. Sec. Ed. Oxford, Blackwell Science,1997: 70,1-13.*
13. Molsted-Pedersen L, Damm P: How to organize care for pregnant diabetic patients. U: Morgensen C, Standal E 8izd): *Concepts for Ideal Diabetes Clinic, de Gruyter Walter, New York,1995,199-214.*
14. Alberti KGMM: Diabetes and surgery. *Anesthesiology* 1991; 74: 209-211.
15. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglycaemia. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 133-136.
16. American Diabetes Assotiation: Nephropathy in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, Volume 27, suppl. 1, Jan 2004, S 79-S83

## POREMEĆAJI METABOLIZMA LIPIDA

*Katarina Lalić, Nataša Rajković, Gordana Milić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije*

*Dr Subotića 13, Beograd*

## LIPID METABOLISM DISORDERS

*Katarina Lalić, Nataša Rajković, Gordana Milić*

*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical center of Serbia*

*13, dr Subotica str, Belgrade, Serbia*

### SAŽETAK

Osnovnu grupu laboratorijskih pregleda za dijagnozu hiperlipidemija predstavlja određivanje nivoa ukupnog holesterola (h), HDL-h i triglicerida, dok se nivo LDL-h izračunava indirektno pomoću Friedewald-ove formule. Pored navedenih, postoje brojni drugi složeni laboratorijski postupci za detaljnije i pouzdanije otkrivanje normolipidemijskih dislipoproteinemija. Imajući u vidu značaj poremećaja nivoa lipoproteina u nastanku ateroskleroze, u tekstu su date preporuke za ciljne vrednosti LDL-h u zavisnosti od prisustva ateroskleroznih promena i/ili drugih faktora rizika. Određivanje vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida i HDL-h se preporučuje kod svih odraslih osoba starijih od 20 godina, jednom u 5 godina.

**Cljučne reči:** lipidi, dijagnoza, laboratorijski testovi, faktori rizika, ateroskleroza

### ABSTRACT

The basic group of laboratory tests for diagnosis of hyperlipidemias is detection of the total cholesterol (ch), HDL-ch and triglycerides levels, while the level of LDL-ch can be indirectly estimated by the Friedewald equation. Despite those tests, there are numerous complex laboratory procedures for more detailed and reliable detection of the normolipidemic dyslipoproteinemias. Taking into account the importance of lipid disorders for development of atherosclerosis, in this text the emphasis has been placed on the recommendations for the target level of LDL-ch, depending of the presence of atherosclerotic changes and/or the other risk factors. The determinations of the total cholesterol, triglycerides and HDL-ch should be obtained every 5 years for all adults 20 years of age or older.

**Key words:** lipids, diagnosis, laboratory tests, risk factors, atherosclerosis

### SKRAĆENICE

<b>AP</b> – arterijski pritisak	<b>KVB</b> – kardiovaskularna bolest
<b>apo</b> – apolipoprotein	<b>LCAT</b> – lecitin:holesterol - aciltransferaza
<b>EKG</b> – elektrokardiogram	<b>LDL</b> – low density lipoproteins, lipoproteini male gustine
<b>FH</b> – familijarna hiperholesterolemija	<b>Lp (a)</b> – lipoprotein (a)
<b>HDL</b> – high density lipoproteins, lipoproteini velike gustine	<b>LPL</b> – lipoproteinska lipaza
<b>Hilo r</b> – hilomikronski remnanti	<b>NCEP ATP III</b> – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
<b>HLP</b> – hiperlipoproteinemije	<b>SMK</b> – slobodne masne kiseline
<b>HPLC</b> – high pressure liquid chromatography, hromatografija pod visokim pritiskom	<b>SZO</b> – Svetska zdravstvena organizacija
<b>HR</b> – hromozomska lokacija gena	<b>VHDL</b> – very high density lipoproteins, lipoproteini vrlo velike gustine
<b>HTGL</b> – hepatična trigliceridna lipaza	<b>VLDL</b> – very low density lipoproteins, lipoproteini vrlo male gustine
<b>IDL</b> – intermediate density lipoproteins, lipoproteini intermedijerne gustine	

## UVOD

### Lipidi

Lipidi predstavljaju grupu heterogenih jedinjenja čija je zajednička strukturna karakteristika prisustvo dugačkih lanaca ugljovodonika (pravi, ciklični ili granasti). Lipidi su nerastvorljivi u vodi, ali su rastvorljivi u nizu nepolarnih rastvarača. Glavne lipide u organizmu čine: masne kiseline, holesterol, trigliceridi i fosfolipidi.

### Apolipoproteini

Obzirom da se lipidi, koji su nerastvorljivi u vodi u vodenoj sredini plazme mogu nalaziti samo u obliku stabilnih kompleksa, oni se vezuju za određene proteinske delove koji se nazivaju apolipoproteini. Apolipoproteini imaju trostruku ulogu u metabolizmu: 1) obezbeđuju stabilnost transporta u vodi nerastvorljivih lipida; 2) kofaktori su pojedinih enzima koji učestvuju u metabolizmu lipoproteinskih čestica; 3) vezuju se za specifične receptore na ćelijskim membranama čime se obezbeđuje ulazak lipoproteinskih čestica iz plazme u ćelije i njihov dalji katabolizam.

### Lipoproteini

Lipidi vezani za apolipoproteine čine čestice koje se nazivaju lipoproteini. To su makromolekulski kompleksi određenih vrsta i količine lipida (slobodni i esterifikovani holesterol, trigliceridi, fosfolipidi) sa određenim vrstama i količinama apolipoproteina. Na površini lipoproteinske čestice nalaze se apolipoproteini, slobodni holesterol i hidrofилni deo fosfolipida, dok je njihov hidrofobni kraj postavljen prema unutrašnjosti čestice gde se još nalaze trigliceridi i esterifikovani holesterol. Od sadržaja lipida u lipoproteinskoj čestici zavisi specifična težina i gustina lipoproteina i uslovljava brzinu flotacije ili taloženja. Elektroforetska pokretljivost lipoproteina zavisi od proteinskog dela lipoproteinske čestice.

Lipoproteini se na osnovu elektroforetske pokretljivosti dele na hilomikrone, prebeta-lipoproteine, beta-lipoproteine i alfa-lipoproteine. Metodom ultracentrifugovanja koja se zasniva na njihovoj gustini i stepenu flotacije izdvajaju se: hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), intermedijarni lipoproteini (IDL), lipoproteini male gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL) i lipoproteini vrlo velike gustine (VHDL) koji imaju sasvim mali klinički značaj. Pored navedenih, u plazmi je prisutan i lipoprotein (a) [Lp (a)] za koji je pokazano da ima izvesnu homologiju sa plazminogenom i da može imati ulogu u procesu nastanka ateroskleroze.

Sastav i osnovne karakteristike pojedinih lipoproteina dati su na Tabeli 1.

**Tabela 1.** Sastav i osobine pojedinih vrsta lipoproteina

Parametri	Hilomikroni	VLDL	IDL	LDL	HDL <sub>2</sub>	HDL <sub>3</sub>	Lp (a)
%							
Trigliceridi	90	55-58	25-29	10-13	13-16	10-12	3-5
Holesterol	6	15-17	40-45	45-48	40-43	43-46	40
Fosfolipidi	4	16-20	20-25	25-30	40	35	20
Proteini	2	10	12-15	20-25	33-35	50-55	30-40
Glavni apo-lipoproteini	B-48, E, C, A	E, B-100, C	E, B-100	B-100	A-I, A-II, C		B-100, (a)
Elektroforeza	Nepokretni	Prebeta-lipoproteini	*	Beta-lipoproteini	Alfa - lipoproteini		Prebeta <sub>1</sub> -lipoproteini
Gustina (kg/ℓ)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,125	1,125-1,210	1,050-1,110
Prečnik (nm)	300-500	30-75	21-26		4-10		19-25
Osnovna funkcija	Transport lipida resorbovanih iz creva	Transport triglicerida sintetisanih u jetri	Transport holesterola u ćelije na periferiji		Transport holesterola iz perifernih tkiva u jetru; intravaskularna razgradnja čestica bogatih trigliceridima		Nedovoljno proučena

\* ukoliko se u serumu nalaze u velikim količinama izdvajaju se u vidu široke (broad-beta) frakcije  
*Adaptirano prema referenci 4.*

### Laboratorijska dijagnostika lipidskih poremećaja

Neophodni preduslovi za pouzdano izvođenje lipidskih i lipoproteinskih analiza:

1. Krv se uzima našte, posle 12-14 sati gladovanja.
2. Uzimanje krvi treba, po mogućstvu, izvoditi u ležećem položaju, bez veće venske staze. Pokazano je da su koncentracije holesterola i triglicerida više u uspravnom nego u ležećem položaju i to za 9-19%, što je posledica pada krvnog volumena u stojećem položaju. Produžena venska okluzija povećava nivo holesterola čak za 20%, dok je porast triglicerida neznatan.
3. Tri nedelje pre ispitivanja treba prekinuti uzimanje lekova koji mogu uticati na nivo lipida i lipoproteina (izuzev ako se radi o osobi u koje se već sprovodi terapija lipidskog poremećaja).
4. Analize ne treba vršiti u toku nekog interkurentnog poremećaja, stresa ili druge bolesti. Poznato je da infekcije i zapaljenski procesi mogu bitno uticati na dobijene vrednosti lipidskih parametara (sniženje ukupnog, HDL i LDL holesterola i apo A1, povećanje nivoa triglicerida i VLDL-a)

Osnovnu grupu laboratorijskih pregleda za otkrivanje hiperlipoproteinemija (HLP) predstavlja određivanje nivoa **ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida** uz istovremeno posmatranje izgleda seruma posle stajanja 18-24 sata na temperaturi od +4°C (**frižiderski test**). Na osnovu rezultata ovih analiza može se indirektno izračunati vrednost **LDL-holesterola** pomoću **Friedewald-ove formule**:

$$\text{LDL-holesterol (mmol/l)} = \text{ukupni holesterol} - \text{HDL holesterol} - (\text{trigliceridi}/2,2)$$

**Napomena:** U slučaju kada su vrednosti triglicerida veće od 4,5 mmol/l primena ove formule nije moguća ! Tada se savetuje izračunati „non” **HDL-holesterol** koji predstavlja koncentraciju holesterola u svim lipoproteinskim česticama koje sadrže apo B-100 (IDL, LDL, VLDL i Lp (a)) prema sledećoj formuli:

$$\text{„non” HDL-holesterol} = \text{ukupni holesterol} - \text{HDL holesterol}$$

Normalne vrednosti „non” HDL holesterola iznose do 3,86 mmol/l za oba pola.

Uz navedene analize relativno retko je potrebno raditi i elektroforezu lipoproteina seruma obzirom da je u znatnom broju slučajeva može zameniti izuzetno jednostavan frižiderski test.

Detaljnije i pouzdanije otkrivanje i najvećeg broja normolipidemijskih dislipoproteinemija predstavlja kvantitativno određivanje **holesterola u izolovanoj LDL frakciji, apolipoproteina (apo B-100, apo AI, apo E), subfrakcija HDL (HDL<sub>2</sub> i HDL<sub>3</sub>), subpopulacija LDL čestica i Lp (a)**. Pored navedenih postoji i čitav niz drugih složenih laboratorijskih postupaka kao što su određivanje fenotipa apo E, izoformi apo (a), ispitivanje enzima koji učestvuju u metabolizmu lipoproteina i određivanje specifičnih receptora.

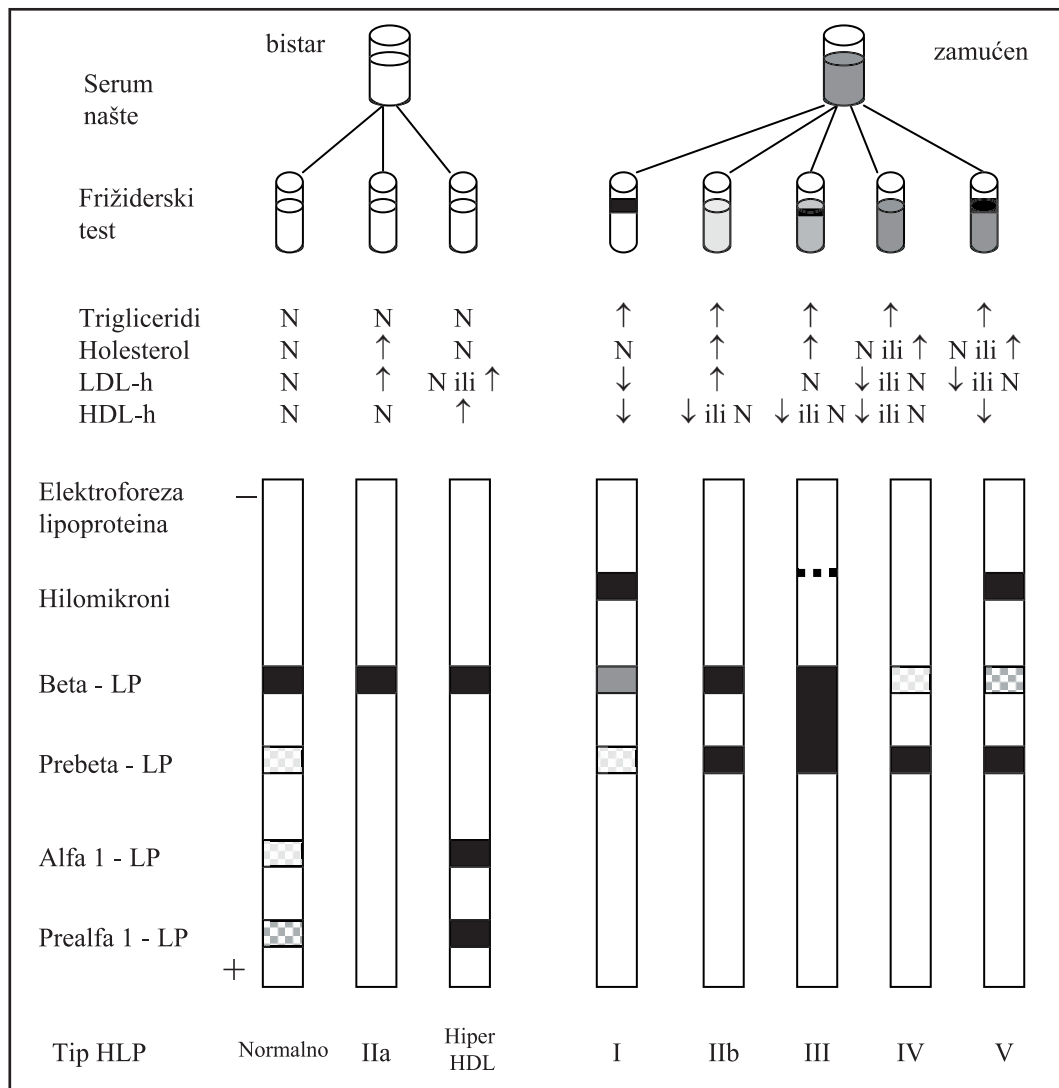
#### FRIŽIDERSKI TEST

Navedeni test je vrlo jednostavan i pristupačan svakoj laboratoriji (neophodan je jedino standardni frižider). Princip ove metode zasniva se na činjenici da serum zdrave osobe posle stajanja od 18-24 sata na +4°C ostaje potpuno bistar. Takođe i u uslovima postojanja povišenog nivoa holesterola (bez obzira na stepen povišenja) serum takođe ostaje bistar. Međutim, porast triglicerida menja izgled seruma koji postaje zamućen (lako zamućen, zamućen i mutan), mlečan, a ponekad dolazi i do stvaranja hilomikronskog čepa na površini epruvete.

#### ELEKTROFOREZA LIPOPROTEINA

Elektroforeza lipoproteina predstavlja najčešće korišćenu metodu razdvajanja lipoproteinskih frakcija. Za razdvajanje pojedinih lipoproteinskih frakcija (koje se zasniva na njihovoj molekularnoj veličini i različitom površinskom naelektrisanju) koriste se različiti medijumi: papir, celulozni acetat, agaroz, poliakrilamid gel, skrobni gel i dr. Bez obzira na korišćeni medijum dolazi do razdvajanja glavnih lipoproteinskih frakcija u relativno homogene trake koje se kasnije mogu i kvantitativno analizirati. Međutim, na dobijene rezultate utiče čitav niz faktora: uslovi okoline (relativna vlažnost, sobna temperatura), uticaj jačine i

napona struje, različite veličine i elektronegativnost koji mogu da prouzrokuju preklapanje traka i dr. Na shemi 1. dat je uporedni prikaz nalaza frižiderskog testa i elektroforeze lipoproteina pri određivanju tipa HLP.



**Shema 1.** Uporedni shematski prikaz nalaza frižiderskog testa i elektroforeze lipoproteina na celuloznom acetatu. Adaptirano prema referenci 4.

### Određivanje ukupnog holesterola

Postoji nekoliko metoda za određivanje ukupnog holesterola: hromatografija, hemijske i enzimske metode.

Hormatografske metode su najpouzdanije, ali zahtevaju skupu opremu (gasno-tečna hromatografija, razdvajanje pod visokim pritiskom HPLC). Ovim metodama može se razdvojiti holesterol od drugih strukturno sličnih supstanci (holestanol).



Hemijske, indirektne ili kolorimetrijske metode su manje pouzdane, neophodno je prethodno izdvojiti holesterol iz seruma ili plazme, izvode se u tri etape što ih čini nepraktičnim za rutinski laboratorijski rad. Takođe postoje i brojne interferencije (drugi steroli, bilirubin, razni lekovi).

Enzimске metode su metode izbora za rutinski laboratorijski rad. Zahtevaju male količine seruma (10-30 $\mu$ L) a izvođenje analize je izuzetno kratko (oko 10 min). Lako se adaptiraju i za automatske analize, a zasnivaju se na specifičnim enzimskim reakcijama korišćenjem dva enzima: holesterol-esteraza i holesterol-oksidaža.

### **Određivanje triglicerida**

Neophodno je da se krv uzima nakon 12-14 sati gladovanja obzirom da se u suprotnom ne može razdvojiti fiziološka, postprandijalna hilomikronemija od patološkog povišenja triglicerida u VLDL-u. Trigliceridi se takođe određuju pomoću hromatografskih (koje su najpouzdanije), hemijskih i enzimskih metoda. U rutinskoj laboratorijskoj praksi danas se koriste enzimске metode. Međutim primenom enzimске metode dobijaju se samo podaci o koncentraciji triglicerida, ali ne i o njihovom masnokiselinskom sastavu od koga zavise njihove fizičko-hemijske i biološke osobine.

### **Određivanje HDL holesterola**

Za određivanje nivoa holesterola u HDL čestici neophodno je najpre ukloniti lipoproteine koji sadrže apo B-100 (VLDL, IDL, LDL, Lp (a)) različitim postupcima. Izdvajanje HDL vrši se ultracentrifugiranjem (što je dugotrajan i skup metod), elektroforezom (na agaroznom gelu, celuloznom acetatu, poliakrilamidi i dr) i pomoću precipitacije što je u praksi najčešće. U epruveti se serumu (ili plazmi) dodaje neki od reagenasa za precipitaciju (heparin-mangan hlorid, heparin-kalcijum hlorid, dekstran slufat-kalcijum hlorid, polietilen glikol) i posle mešanja, inkubacije i centrifugiranja, u gornjem delu epruvete, u supernatantu ostaju odvojene HDL čestice. U izdvojenom supernatantu nekom od ranije pomenutih metoda vrši se određivanje nivoa holesterola. Navedena metoda ima i nekoliko nedostataka: neophodna je veća količina seruma (100-500 $\mu$ L), relativno komplikovan postupak sa prethodnim tretmanom seruma, i posebno, u uslovima hipertrigliceridemije precipitacija je nepotpuna, neophodna su manuelna razblaženja i ponavljanje precipitacije. Danas se sve više koriste enzimске metode u kojima se vrši direktno određivanje HDL holesterola bez prethodnih radnji (precipitacija, centrifugiranje). Navedene metode su preciznije, potrebna je značajno manja količina seruma (oko 5 $\mu$ L) i mogu se koristiti i u slučaju postojanja hipertrigliceridemije.

### **Određivanje LDL holesterola**

U praksi, određivanje LDL holesterola najčešće se vrši indirektno, izračunavanjem uz pomoć Friedewaldove formule. Međutim, kada su vrednosti triglicerida veće od 4,5 mmol/l ova formula se ne može koristiti i tada treba određivati LDL holesterol nekom od metoda za direktno merenje. Treba napomenuti da su vrednosti LDL holesterola dobijene kvantitativnim

(direktnim) metodama čak za 20-23% niže od vrednosti LDL holesterola izračunatog indirektno. Slično određivanju HDL holesterola, kvantitativno merenje LDL holesterola vrši se primenom postupka precipitacije, inkubacije suprenatanta i centrifugiranjem i konačno merenjem holesterola u ovako odvojenim partikulama. Međutim, svi postupci izolovanja LDL čestica nisu potpuno selektivni jer se uz njih izdvajaju još i IDL čestice i Lp (a), te na taj način dobijena vrednost predstavlja zbir holesterola u sve tri čestice. Poslednjih godina uvode se nove metode, kao što je imunohemijski metod, koje su značajno preciznije, mogu se raditi i u uslovima hipertrigliceridemija, mada zamrzavanje uzoraka seruma ima uticaja na rezultat analize. Kao i u slučaju određivanja drugih lipoproteinskih parametara, postupak ultracentrifugiranja smatra se referentnom metodom i za određivanje LDL holesterola. Metodom ultracentrifugiranja mogu se odrediti i subpopulacije LDL čestica, bazirano na njihovoj gustini što je od posebnog značaja imajući u vidu da „mali gusti” LDL ima izuzetnu ulogu u procesu nastanka ateroskleroze.

Novije metode pomoću nuklearne magnetne rezonance u okviru spektroskopije mogu brzo, sa velikom preciznošću odrediti subfrakcije i subpopulacije VLDL, LDL i HDL lipoproteina, ali zbog potrebne posebne i skupe opreme nisu u rutinskoj upotrebi.

Prema najnovijim preporukama Nacionalnog edukacionog programa za holesterol (National Cholesterol Education Program; NCEP) u Tabeli 2 su date normalne i povišene vrednosti ukupnog, LDL, HDL holesterola i triglicerida.

**Tabela 2. Normalne i povišene vrednosti ukupnog, LDL, HDL holesterola i triglicerida (sve vrednosti date su u mmol/l). Adaptirano prema referenci 1.**

Ukupni holesterol		LDL holesterol	
Poželjne vrednosti	< 5,2	Optimalne vrednosti	< 2,6
Granično visoke vrednosti	5,2 – 6,1	Iznad optimalnih vrednosti	2,6 – 3,3
Visoke vrednosti	≥ 6,2	Granično visoke vrednosti	3,4 – 4,0
		Visoke vrednosti	4,1 – 4,8
		Vrlo visoke vrednosti	≥ 4,9

Trigliceridi		HDL holesterol	
Normalne vrednosti	< 1,7	Niske vrednosti	≤ 1,0
Granično visoke vrednosti	1,7 – 2,2	Visoke vrednosti	≥ 1,6
Visoke vrednosti	2,3 – 5,5		
Vrlo visoke vrednosti	≥ 5,6		

## Određivanje apolipoproteina

Najveći značaj danas se pridaje određivanju apolipoproteina (apo) A1 i B, potom apo C, a poslednjih godina uvedene su i metode određivanja koncentracije ali i izoformi apo E obzirom na njegov značaj u postavljanju dijagnoze HLP tip III. Kao metoda izbora danas se koriste imunonefelometrija i imunoturbidimetrija. Osnovni problem merenja apolipoproteina predstavljaju još uvek nedovoljno definisani nivoi njihovih referentnih vrednosti, što onemogućava upoređivanje rezultata dobijenih različitim metodama i između različitih laboratorija.

## KLINIČKA DIJAGNOSTIKA LIPIDSKIH POREMEĆAJA

Hiperlipoproteinemije (HLP), kao najčešći i najznačajniji lipidski poremećaj, predstavljaju oboljenja u kojima su prisutne povišene vrednosti pojedinih ili više lipidskih i lipoproteinskih komponenti u krvi i tkivima. Brojna istraživanja proteklih godina su pokazala da su HLP, uz pušenje i hipertenziju, jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj ateroskleroze.

Danas su u upotrebi dve klasifikacije HLP, klasifikacija prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i Fredricksonova (fenotipska) klasifikacija (Tabela 3).

Fredricksonova klasifikacija hiperlipoproteinemija nije etiološka, prema njoj nema podele na primarne i sekundarne ali je korisna za brzu i laku orijentaciju lipoproteinskih abnormalnosti. Posebno je značajna za dijagnostikovanje tipa III HLP – familijarna disbetalioproteinemija, kada nije moguće odrediti apo E.

*Tabela 3. Fredricksonova klasifikacija HLP*

Fenotip	Lipoproteini	Apolipoproteini	Holesterol	Trigliceridi	Aterogenost	Učestalost
I	Hilomikroni	AI, AII ↓ B ↓	N ili ↑	↑↑↑↑	Vrlo mala	< 1%
Iia	LDL	B ↑	↑↑	N	+++	10%
Iib	LDL, VLDL	B ↑	↑↑	↑↑	+++	40%
III	IDL	E ↑	↑↑	↑↑↑	+++	< 1%
IV	VLDL	C III ↑	N ili ↑	↑↑	+	45%
V	VLDL i hilomikroni	C III ↑	↑ ili ↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Klasifikacija HLP prema SZO je etiološka i prema njoj sve HLP se dele na primarne i sekundarne.

Najčešći uzorci sekundarnih HLP ako su prisutne povišene vrednosti holesterola su: ishrana bogata zasićenim masnim kiselinama, hipotireoidizam, nefrotski sindrom, hronične bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza), holestaza, monoklonalna gamopatija, Kušingov sindrom, upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava, anorexia nervosa.

Pri registrovanju povišenih vrednosti triglicerida moraju se najpre proveriti i isključiti sledeći uzorci sekundarnih HLP: ishrana bogata ugljenim hidratima, alkoholizam, gojaznost,

trudnoća, šećerna bolest, hipotireoidizam, hronična bubrežna bolest, pankreatitis, Kušinhgov sindrom, hopopituitarizam, glikogenoze, lipodistrofije, lupus, korišćenje beta blokatora, diuretika, estrogena, inhibitora proteaza.

### Primarne HLP

Primarne HLP su genetski uslovljeni poremećaji lipida i njihovih frakcija. Pojava ovih oboljenja je uslovljena brojnim faktorima, a poligenetsko nasleđe je u njihovoj osnovi.

- 1. Familijarna hilomikronemija** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip I) - autosomno recesivno oboljenje sa smanjenom funkcijom lipoproteinske lipaze ili nedostatkom apo C. Radi se o retkom oboljenju koje se dijagnostikuje u detinjstvu. Manifestuje se abdominalnim bolovima i pankreatitisom. Kod ovih pacijenta prisutni su sledeći znaci: retinalna lipemija, eruptivni ksantomi, hepatosplenomegalija. U heterozigota vrednosti triglicerida su normalne ili blago povišene. U homozigota trigliceridi su izrazito povišeni, najčešće  $>11,3\text{mmol}/\ell$  i imaju visok rizik za koronarnu bolest.
- 2. Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija (FH)** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IIa, ređe IIb). Autozomno dominantno oboljenje sa poremećajem LDL receptora. Prezentuje se tetivnim ksantomima, kornealnim arkusom, i ranom pojavom bolesti ateroskleroze. Vrednosti ukupnog holesterola su povišene već na rođenju ( $9-12\text{mmol}/\ell$ ).
- 3. Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (FH)** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IIa, ređe IIb). Autozomno dominantno oboljenje sa poremećajem LDL receptora. Prezentuje se ksantomima po koži, tetivnim ksantomima, kornealnim arkusom, ranom i veoma izraženom pojavom bolesti ateroskleroze, uključujući i aortnu stenozu. Vrednosti ukupnog holesterola su povišene već na rođenju i dostižu vrednosti od 18 do  $30\text{mmol}/\ell$ .
- 4. Familijarni poremećaj ApoB-100** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IIa). Autozomno dominantno oboljenje sa mutacijom za ApoB-100. Kliničke manifestacije i vrednosti lipoproteina su slične kao kod heterozigotne FH, u nekim slučajevima su u blažoj formi. Raspostranjenost bolesti je etnički uslovljena a definitivna dijagnoza je moguća samo nakon molekularne analize.
- 5. Poligeniska hiperholesterolemija** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IIa). Oboljenje je uslovljeno različitim genetskim abnormalnostima, a način nasleđivanja je nepoznat. Vrednosti ukupnog holesterola su niže nego kod heterozigotne FH. Kada se isključi postojanje povišene vrednosti HDL holesterola u 80% pacijenata sa izolovano povišenim vrednostima holesterola prisutna je poligeniska hiperholesterolemija.
- 6. Familijarna kombinovana hiperlipidemija** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IIa, IIb, IV). Oboljenje je nepoznate etiologije. Uslovljeno je prekomernom sintezom apoB. Ispoljava se u detinjstvu ali se može pojaviti i u odraslom

životnom dobu. Nema specifičnih kliničkih manifestacija. U ovom oboljenju povišene su vrednosti ukupnog holesterola i/ili triglicerida. Visoke vrednosti lipida registruju se i kod ostalih članova porodice. Vrednosti ukupnog holesterola su u rasponu 6,6-9,1 mmol/l, a u 2/3 pacijenata vrednosti triglicerida su umereno povišene.

7. **Familijarna disbetalipoproteinemija** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip III). Autosomno recesivno oboljenje uzrokovano poremećajem apo E lipoproteina (fenotip E2/E2). Za punu ekspresiju ovog oboljenja neophodno je prisutvo i drugih metaboličkih faktora. Ispoljava se u odraslih, a klinički se manifestuje palmarnim i tuberoeruptivnim ksantomima, ranom pojavom koronarne bolesti, periferne vaskularne bolesti i moždanog udara. Vrednosti ukupnog holesterola su 7,8-15,5 mmol/l, a triglicerida 4,5-9 mmol/l ili više. Elektroforezom lipoproteina dobija se karakteristična široka beta („broad-beta“) traka.
8. **Familijarna endogena hipertrigliceridemija** (po fenotipskoj klasifikaciji prezentuje se kao Fredrickson tip IV) i **familijarna mešovita hipertrigliceridemija** (Fredrickson tip V). U tipu IV vrednosti triglicerida su 2,3-5,6 mmol/l, a u tipu V > 11,3 mmol/l. Retko su vrednosti triglicerida > 11,3 mmol/l u čistom obliku tipa IV (bez hilomikrona), ali postoje snižene vrednosti HDL-holesterola kao i rana pojava koronarne bolesti u nekim familijama dok ima i porodica u kojima se ne registruje rana pojava bolesti ateroskleroze. Često se u tipu IV registruje prisutvo povišenih hilomikrona kao i u tipu V u kome je dominantno prisutvo VLDL.
9. **Familijarna hipoalfalipoproteinemija** – familijarno nizak HDL-h. Oboljenje se nasleđuje dominantno, u nekim formama je jasna genetska osnova a u nekim ne. Klinički se manifestuje promenama na korneji, ksantomima, neuropatijom, hepatosplenomegalijom i amiloidozom.

#### **Preporuke za rano otkrivanje dislipoproteinemija i procena stepena rizika za razvoj ateroskleroznih promena**

Određivanje vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida i HDL-holesterola se preporučuje kod svih odraslih osoba (starijih od 20 godina) jednom u 5 godina.

Ako su vrednosti triglicerida manje od 450 mg/dl (4,5 mmol/l) moguće je odrediti LDL-h prema Friedewaldovoj formuli. Kod svih pacijenata sa novootkrivenom šećernom bolešću, nekom od bolesti ateroskleroze (koronarna bolest, infarkt miokarda, miokardna ishemija, angiografski verifikovana koronarna ateroskleroza uz kliničke manifestacije; periferna vaskularna bolest, aneurizma abdominalne aorte, simptomi i znaci ishemije ekstremiteta sa angiografski verifikovanim promenama; ili bolest karotidnih arterija, TIA, moždani udar, ultrazvučno ili angiografski verifikovana ateroskleroza karotidnih arterija) ili sa prisutnih više drugih faktora rizika za koronarnu bolest apsolutno je neophodno odrediti vrednosti lipoproteina.

Kontrolno određivanje vrednosti lipoproteina se preporučuje u zavisnosti od stepena rizika za neku od ateroskleroznih bolesti u periodu od 3-12 meseci. Pacijenti bez drugih faktora rizika i sa vrednostima triglicerida manjim od 200mg/dl (2,3 mmol/l) se retestiraju minimum na 5 godina.

Klinička evaluacija podrazumeva ličnu i porodičnu anamnezu, evaluaciju načina ishrane i navika, fizikalni pregled (težina, visina, indeks telesne mase, obim struka), mrenje krvnog pritiska i EKG. Posebno je neophodno ispitivanje postojanja znakova bolesti ateroskleroze, znakova dislipidemija (kornelani arkus, ksantelazme/ksantomi, hepatosplenomegalija), kao i znakova hipotireoidizma.

Od laboratorijskih analiza neophodno je odrediti nivo glikemije, kreatin kinaze, lipidogram (ukupni, LDL, HDL holesterol i trigliceridi), analizu urina, i hormonske analize radi provere funkcije štitaste žlezde.

Na osnovu dobijenih rezultata određuje se rizik za pojavu ateroskleroze za svakog pacijenta. Visok rizik je najčešće posledica prisustva većeg broja faktora rizika, retko samo jednog čak kad je izmenjen i u visokom stepenu, i određuje se u zavisnosti od pola i starosti.

Uz hiperlipoproteinemiju glavni faktori rizika za ateroskleroznu bolest su:

- starost pacijenata ( $\geq 45$  godina za muškarce, žene u menopauzi),
- pušenje,
- hipertenzija ( $> 140/90$  mmHg ili upotreba antihipertenziva),
- pozitivna porodična anamneza za ranu pojavu koronarne bolesti u muških ( $< 55$  god) ili ženskih ( $< 65$  god) rođaka,
- HDL-holesterol  $< 1$  mmol/l (40 mg/dl),

Imajući u vidu značaj poremećaja nivoa lipoproteina u nastanku ateroskleroze, kao i značaj primarne i sekundarne prevencije ateroskleroze, od strane NCEP 2002. godine su date preporuke za ciljne vrednosti LDL holesterola u zavisnosti od prisustva ateroskleroznih promena i/ili drugih faktora rizika za aterosklerozu koje su prikazane na Tabeli 4.

Procena 10-godišnjeg rizika za razvoj ateroskleroze vrši se na osnovu Framingamskog skora koji je dat u Tabeli 5 za muškarce i u Tabeli 6 za žene.

**Tabela 4.** Ciljne vrednosti LDL holesterola prema NCEP ATP III

Kategorija rizika	Definicija	Ciljna vrednost LDL-h
<b>KVB i ekvivalenti KVB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● KVB</li> <li>● Ekvivalent KVB:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Aterosklerozna bolest (perifernih arterija, aneurizma abdominalne aorte, simptomatska karotidna stenoza)</li> <li>b) Dijabetes</li> <li>c) <math>\geq 2</math> faktora rizika a 10-godišnji rizik za KVB <math>&gt; 20\%</math></li> </ol> </li> </ul>	$< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl)
<b><math>\geq 2</math> faktora rizika *</b>	$\geq 2$ faktora rizika a 10-godišnji rizik za KVB $\leq 20\%$	$< 3,4$ mmol/l (130 mg/dl)
<b>0-1 faktor rizika</b>	$< 2$ faktora rizika a 10-godišnji rizik za KVB $< 10\%$	$< 4,1$ mmol/l (160 mg/dl)

\* faktori rizika dati su u tekstu; KVB - kardiovaskularna bolest  
Adaptirano prema referenci 1.

Starost (godine)	Poeni	Poeni					
		Ukupni holesterol (mmol/l)	Starost (god) 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
20-34	-9	< 4,1	0	0	0	0	0
35-39	-4	4,1 - 5,1	4	3	2	1	0
40-44	0	5,2 - 6,1	7	5	3	1	0
45-49	3	6,2 - 7,1	9	6	4	2	1
50-54	6	≥ 7,2	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10	<b>Nepušači</b>	0	0	0	0	0
65-69	11	<b>Pušači</b>	8	5	3	1	1
70-74	12						
75-79	13						

HDL -h (mmol/l)	Poeni
≥ 1,6	- 1
1,3 - 1,5	0
1,0 - 1,2	1
< 1,0	2

Sistolni AP (mmHg)	Bez terapije	Pod terapijom
< 120	0	0
120 - 129	0	1
130 - 139	1	2
140 - 159	1	2
≥ 160	2	3

Zbir poena	10-godišnji rizik (%)
< 0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥ 17	≥ 30

Tabela 5. Framingham skor za procenu 10-godišnjeg rizika u muškaraca (Adaptirano prema referenci 1.)

Starost (godine)	Poeni	Poeni					
		Ukupni holesterol (mmol/l)	Starost (god) 20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
20-34	-7	< 4,1	0	0	0	0	0
35-39	-3	4,1 - 5,1	4	3	2	1	1
40-44	0	5,2 - 6,1	8	6	4	2	1
45-49	3	6,2 - 7,1	11	8	5	3	2
50-54	6	≥ 7,2	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10	<b>Nepušači</b>	0	0	0	0	0
65-69	12	<b>Pušači</b>	9	7	4	2	1
70-74	14						
75-79	16						

HDL -h (mmol/l)	Poeni
≥ 1,6	- 1
1,3 - 1,5	0
1,0 - 1,2	1
< 1,0	2

Sistolni AP (mmHg)	Bez terapije	Pod terapijom
< 120	0	0
120 - 129	1	3
130 - 139	2	4
140 - 159	3	5
≥ 160	4	6

Zbir poena	10-godišnji rizik (%)
< 9	< 1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥ 25	≥ 30

*Tabela 6. Framingham skor za procenu 10-godišnjeg rizika u žena (Adaptirano prema referenci 1.)*



## LITERATURA

1. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), Final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3145-3421.
2. Gotto AM. Fundamentals of blood lipid metabolism and concepts in atherogenesis. In: *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders*, AM Gotto (ed), 2nd edition, Handbooks in Health Care Co, Pennsylvania, USA, 2001; Chapter 2: 27-55.
3. Clinical Guide: Stepwise Approach to the Evaluation and Treatment of Dyslipidemia in Adults. In: *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice*, AM Gotto, G. Assmann, R. Carmena et al (eds), International Lipid Information Bureau, New York, USA, 2000; 37-72.
4. Dijagnostika hiperlipoproteinemija. U: *Klinička lipidologija*, L. Lepšanović i Lj. Lepšanović (urednici), Savremena administracija, Beograd, 2000; 59-105.
5. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362 (9385): 717-731.

## POREMEĆAJI RASTA

*Mirjana Šumarac-Dumanović, Mirjana Doknić, Nataša Rajković*  
*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma*  
*Dr Subotića 13, Beograd*

## GROWTH DISTURBANCES

*Mirjana Šumarac-Dumanović, Mirjana Doknić, Nataša Rajković*  
*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism,*  
*13, Dr Subotića str, Beograd, Serbia*

### SAŽETAK

Dijagnoza deficita hormona rasta (HR) u detinjstvu je process koji zahteva opsežne kliničke i antropometrijske procene, u kombinaciji sa biohemijskim testovima osovine HR-IGF-I i radiološkom evaluacijom. Deficit HR može da se javi kao izolovani problem ili u kombinaciji sa multiplim deficitima hipofiznih hormona. Testiranje deficita HR u deteta malog rasta se definiše kao visina za više od 2 SD manja od proseka za populaciju i ne započinje se pre nego što se razmotre i isključe drugi uzroci zaostajanja u rastu kao što su hipotireoza, hronične sistemske bolesti, Turnerov sindrom ili poremećaji skeleta. Koštana starost se rutinski procenjuje na rentgenskom snimku leve šake i doručja u dece preko godinu dana starosti. Magnetna rezonanca (MRI) ili skener (CT) mozga sa posebnim osvrtom na hipotalamo-hipofizni predeo treba da se urade u svakog deteta koje ima deficit HR. Danas mogu da izmere HR, IGF-I i IGFBP-3 različitim esejima. Provokacioni testovi za HR i merenje IGF-I/IGFBP-3 se izvode nakon prekoćnog gladovanja prema dobro standardizovanim protokolima. Koriste se sledeći testovi: arginin, klonidin, glukagon, insulin i L-dopa. U dece sa kliničkim kriterijumima za deficit HR tradicionalno se smatra da pik HR ispod 10 µg/ℓ podržava dijagnozu. U tumačenju vrednosti IGF-I i IGFBP-3 neophodno je znati opseg normalnih vrednosti standardizovan za pol i starost. Vrednosti ispod -2 SD za IGF-I i/ili IGFBP-3 ukazuju na poremećaj u osovini HR, kada su drugi razlozi za nizak IGF isključeni. Evaluacija spontane sekrecije HR tokom određenog perioda (12 ili 24 h), može da se koristi kada nisu u skladu vrednosti izmerenog HR i IGF (kao što je slučaj kod normalnog HR i niskog IGF). Veoma je značajno prepoznati uticaj određenih faktora kao što su nuticioni status, primena lekova (npr. glikokortikoidi, psihotropni lekovi i dr.) ili psihosocijalni uticaji na rast i HR-IGF osovinu. Diskutovani su uzroci i ispitivanje prekomernog i visokog rasta.

**Ključne reči:** hormon rasta, deficit hormona rasta, IGF-I, IGFBP-3, mali rast, visok rast

### ABSTRACT

The diagnosis of GHD in childhood is a multifaceted process requiring comprehensive clinical and auxological assessment, combined with biochemical tests of the GH-insulin-like growth factor (IGF) axis and radiological evaluation. GHD may present as an isolated problem or in combination with multiple pituitary hormone deficiency (MPHD). The evaluation for GHD in a short child, where short stature is defined as a height more than 2 SD below the population mean, should not be initiated until other causes of growth failure, such as hypothyroidism, chronic systemic disease, Turner syndrome, or skeletal disorder, have been considered and appropriately excluded. Bone age estimated from an x-ray of the left wrist and hand should be undertaken as part of the routine evaluation of children with growth failure over 1 yr of age. A MRI (or CT scan) of the brain with particular attention to the hypothalamic-pituitary region should be carried out in any child diagnosed as having GHD. At present, there is a wide range of assays available to measure GH, IGF-I, and IGFBP-3. GH provocation tests and IGF-I/IGFBP-3 measurements should be used after an overnight fast in a well standardized protocol. These include arginine, clonidine, glucagon, insulin,

and L-dopa. In a child with clinical criteria for GHD, a peak GH concentration below 10 µg/l has traditionally been used to support the diagnosis. For IGF-I and IGFBP-3, reference ranges, standardized for age and sex, are mandatory. Values below a cut-off less than -2 SD for IGF-I and/or IGFBP-3 strongly suggest an abnormality in the GH axis if other causes of low IGF have been excluded. The evaluation of spontaneous GH secretion over time (12 or 24 h), generated from a standardized protocol with appropriate reference data, can be considered when GH and IGF data conflict, such as normal GH and low IGF-I. It is very important to recognize the influence of factors such as nutritional status, concomitant medication (e.g. glucocorticoids, psychotropic drugs, etc.), and psychosocial conditions on growth and the GH-IGF axis. The evaluation of overgrowth and tall stature are also discussed.

**Key words:** growth hormone, growth hormone deficiency, IGF-I, short stature, tall stature

#### SKRAĆENICE:

**HR** – hormon rasta

**Ht** – (height ili visina)

**GHBP** – proteinski nosač za hormon rasta

**IGF** – insulin like growth factor (insulinu sličan factor rasta)

**IGFBP-3** – insulin like growth factor binding protein 3 (vezujući protein 3 za insulinu sličan factor rasta)

**MRI** – magnetna rezonanca

## KLINIČKO ISPITIVANJE NISKOGR RASTA

Ispitivanje poremećaja rasta počinje kada kliničar primeti da dete zaostaje ili prednjači u rastu u odnosu na fiziološke granice. Normalan rast je rezultat međusobnog uticaja unutrašnjih i spoljašnjih faktora na genetski determinisani kapacitet rasta ćelija. Visina odrasle osobe zavisi od brzine i trajanja linearnog rasta. Faktori rasta se razlikuju u zavisnosti od starosti osobe (na primer, hipofizni hormoni nemaju uticaj na fetalni rast). Rast u ranom detinjstvu je pod velikim uticajem nutricionih faktora, hormona rasta i tireoidnih hormona, a tokom adolescencije zavisi od hormona rasta i seksualnih hormona. Pubertalni rast podrazumeva porast telesne visine i svaki faktor koji u tom periodu zaustavlja taj proces kompromitovaće konačnu telesnu visinu. Amplituda rasta je veća kod dečaka i iznosi 10,5 cm; dok je kod devojčica 9 cm godišnje. Pubertalni rast se javlja dve godine kasnije kod dečaka. Konačna visina je za 12,6 cm veća kod muškaraca.

Klasifikacija uzroka zaostajanja u rastu je prikazana u Tabeli 1. Poremećaji u rastu su podeljeni u sledeće kategorije:

1. *Primarni poremećaji*, u kojima su defekt ili defekti vezani za sama mesta rasta.
2. *Sekundarni poremećaji rasta ili zaostajanje u rastu*, koji nastaje zbog postojanja hroničnih bolesti ili endokrinih poremećaja (nova kategorija „deficit IGF” koji mogu da nastanu zbog deficita GHRH, deficita GH ili neosetljivosti na GH ili IGF).
3. *Idiopatski mali rast*, uključuje varijante normalnog (konstitucionalno odložen rast i sazrevanje i genetski mali rast), heterozigotne mutacije receptorskog gena za GH (koji je varijanta neosetljivosti na GH) i još neklasifikovane mutacije u genomu vezanom za rast.

Tabela 1. Klasifikacija uzroka zaostajanja u rastu

<b>I Primarni poremećaji rasta</b>	A. Osteohondrodizplazije			
	B. Hromozomske abnormalnosti			
	C. Intrautero zaostajanje u rastu			
<b>II Sekundarni uzroci zaostajanja u rastu</b>	A. Malnutricija			
	B. Hronične bolesti: celijakija, Kronova bolest, ulcerozni kolitis, cistična fibroza, bronhijalna astma, kongenitalne mane srca sa cijanozom, bubrežna insuficijencija, tubulski defekti bubrega, inflamatorne bolesti zglobova, emocionalni poremećaji, hronične sistemske bolesti			
	C. Endokrini poremećaji	1. Hipotireoza		
		2. Cushingov sindrom		
		3. Pseudohipoparatiroidizam		
		4. Rahitis	a. Vitamin D – rezistentni rahitis	
		5: Deficit IGF	a. Deficit GH zbog hipotalamičkog poremećaja	
			b. Deficit GH zbog hipofiznog poremećaja	
			c. Rezistencija na GH	i. Primarna
				ii. Sekundarna
d. Primarni defekti u sintezi IGF				
e. Primarni defekti u transportu i klirensu IGF				
f. Neosetljivost na IGF	i. Defekt u tipu 1 IGF receptora			
	ii. Postreceptorski defekti			
<b>III Idiopatski mali rast</b>	A. Genetski mali rast			
	B. Konstitucionalno odložen rast i sazrevanje (Tabela 7)			
	C. Heterozigotni defekti u receptoru za GH			

### Kliničko ispitivanje niskog rasta

Procena rasta zahteva precizna i reproducibilna određivanja visine. Do 2 godine starosti kortisti se merenje dužine deteta, potom visine u određenom položaju: glavom (da linija koja spaja lateralni kantus oka i spoljni meatus uha bude normalna na longitudinalnu osovinu tela), sa torakalnom kičmom, butinama i petama prislomljenim uz metar. Preporučuje se ponavljanje najmanje tri merenja, tako da varijacija ne bude veća od 0,3 cm.

Ispitivanje rasta i utvrđivanje abnormalnosti rasta zahtevaju odgovarajuću opremu. Tu spadaju:

- metar (Harpendenov stadiometar) i vaga
- standardizovane tablice rasta koje se razlikuju po polu (na kraju teksta su priložene karte visine za dečake i devojčice – postoji po 8 različitih karata za oba pola, npr. koje prate brzinu rasta i visinu trupa u sedećem položaju)
- orhidometar
- atlas koštane starosti

Karte rasta poredi individualnu visinu deteta sa 5, 10, 25, 50, 75, 90 ili 95 percentilom normalne dece. Preciznije odstupanje visine deteta se izražava preko skora standardne devijacije (SDS) koji se izračunava na sledeći način:

$$\text{SDS} = \frac{\text{visina} - \text{prosečna visina za normalnu decu istog uzrasta i pola}}{\text{SD visine za normalnu decu ovog uzrasta i pola}}$$

Kod devojčica je potrebno stepenovati razvoj dojki od 1 do 5 po Tanneru i uzeti podatak o eventualnoj menarhi. Kod dečaka je potrebno pregledati spoljne genitalije, izmeriti volumen testisa uz pomoć orhidometra, a kod oba pola pubičnu maljavost stepenovati po Tanneru od 1- 5.

Visina roditelja je bitan prognostički faktor konačne telesne visine pacijenta. Ona se izražava kao srednja visina roditelja, a izračunava iz zbira visina roditelja, podeljenog sa dva a potom umanjenog za 13 cm (za devojčice) ili uvećanog za 13 cm (za dečake). Raspon očekivane visine deteta iznosi dobijeni broj  $\pm 8,5$  cm. *Primer:* (visina oca + visina majke  $\pm 13$ ) / 2  $\pm 8,5$ . Za dečake (185+165+13) / 2 = 181,5 (raspon 172-190), za devojčice (185+165-13) / 2 = 168,5 (raspon 160-178).

U tabeli 2 i šemi broj 1 su pokazani postupci u evaluaciji zaostanja u rastu.

**Tabela 2.** Klinička i biohemijska evaluacija zaostajanja u rastu (sindrom deficita IGF)

<b>Postupak 1 - Definisane rizika za sindrom deficita IGF</b>
ANTROPOMETRIJSKE ABNORMALNOSTI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Značajno nizak rast (visina SDS &lt; - 3 SD)</li> <li>• Značajno usporenje brzine rasta (brzina rasta SDS &lt; - 2 SD tokom 12 meseci)</li> <li>• Visina &lt; - 2 SD i brzina rasta &lt; -1 SD tokom 12 meseci</li> <li>• Visina &lt; - 1,5 SD i brzina rasta &lt; - 1,5 SD tokom 2 godine</li> </ul>
FAKTORI RIZIKA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza o tumoru mozga, kranijalna iradijacija, ili drugi dokumentovani organski ili kongenitalni hipotalamo-hipofizni poremećaj</li> <li>• Slučajni nalaz hipotalamo-hipofiznog poremećaja na MRI</li> <li>• Ako bilo koji od gore navedenih faktora postoji, preći na Postupak 2; ako ne, potrebno je kliničko praćenje prema Postupku 1 na 6 meseci</li> </ul>
<b>Postupak 2 – Screening za deficit IGF i druga oboljenja</b>
<b>A.</b> Prema laboratorijskom panelu odrediti: koštanu starost, slobodan T4, TSH, hromozomski pregled (u žena) i neendokrine testove (tabela 3,4,5); Ako je indikovano vratiti lekaru opšte prakse da leči dijagnostikovano oboljenje
<b>B.</b> Odrediti nivoe IGF-I i IGFBP-3.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako su i IGF-I i IGFBP-3 iznad – 1 SD, pratiti klinički i vratiti se na Postupak 1 za 6 meseci.</li> <li>• Ako su i IGF-I i IGFBP-3 ispod – 2 SD, preći na Postupak 4. Ako je nalaz MRI patološki, indikovano je testiranje sekrecije GH (tabela 6)</li> <li>• U suprotnom, preći na Postupak 3. Ako se radi o bolesniku sa odloženim pubertetom, razmotriti pripremu polnim steroidima pre Postupka 3.</li> </ul>

Nastavak **Tabele 2.** na strani 182

<b>Postupak 3 – Testiranje sekrecije GH</b>					
Ova faza se može da se preskoči ukoliko postoje jasni rizici za deficit GH i ako je potvrđen izražen deficit IGF-a.					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izvesti dva od sledećih testova za stimulaciju GH (ako je potrebno, izvršiti pripremu estrogenima) (tabela 6).</li> </ul>					
• Klonidin	• Arginin	• Insulin (ITT)	• Glucagon	• L-Dopa	• Propranolol
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako su svi nivoi GH ispod 10, preći na Postupak 4.</li> <li>• Ako je pik GH &gt; 15 ng/ml, odrediti GHBP; ako je GHBP &lt; - 2 SD, razmotriti test stvaranja IGF i ako je patološki, sledi IGF lečenje.</li> <li>• Ako je pik GH &gt; 15 ng/ml a GHBP normalni, pratiti klinički i vratiti se na Postupak 1 za 6 meseci.</li> <li>• Ako je pik GH između 10 i 15 ng/ml, vratiti se na Postupak 2 za 6 meseci.</li> </ul>					
<b>Postupak 4 – Evaluacija hipofize</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uraditi MRI sa posebnim osvrtom na anatomiju hipotalamo-hipofiznog predela</li> <li>• Testirati hipotalamo-adrenalnu osovinu (HPA), ukoliko nije već urađena (CRH ili ITT) i po potrebi uvesti supstituciju kortizolom (mora da se uradi ukoliko je nalaz MRI patološki)</li> <li>• Razmotriti molekularnu evaluaciju GH, GHR ili GHRHR i druge potencijalne genetske defekte.</li> </ul>					
<b>Postupak 5 - Lečenje u cilju započinjanja rasta</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Započeti lečenje GH u odgovarajućim dozama.</li> <li>• Ako je GHIS sumnjiv, razmotriti IGF terapiju, ako je na raspolganju.</li> <li>• Regularno procenjivati paramtere rasta, IGF-I i IGFBP-3 kao i komplijansu i sigurnost ove terapije</li> <li>• Sekrecija GH treba da se retestira, prema protokolima za odrasle na kraju rasta.</li> </ul>					

**Tabela 3.** Laboratorijske analize

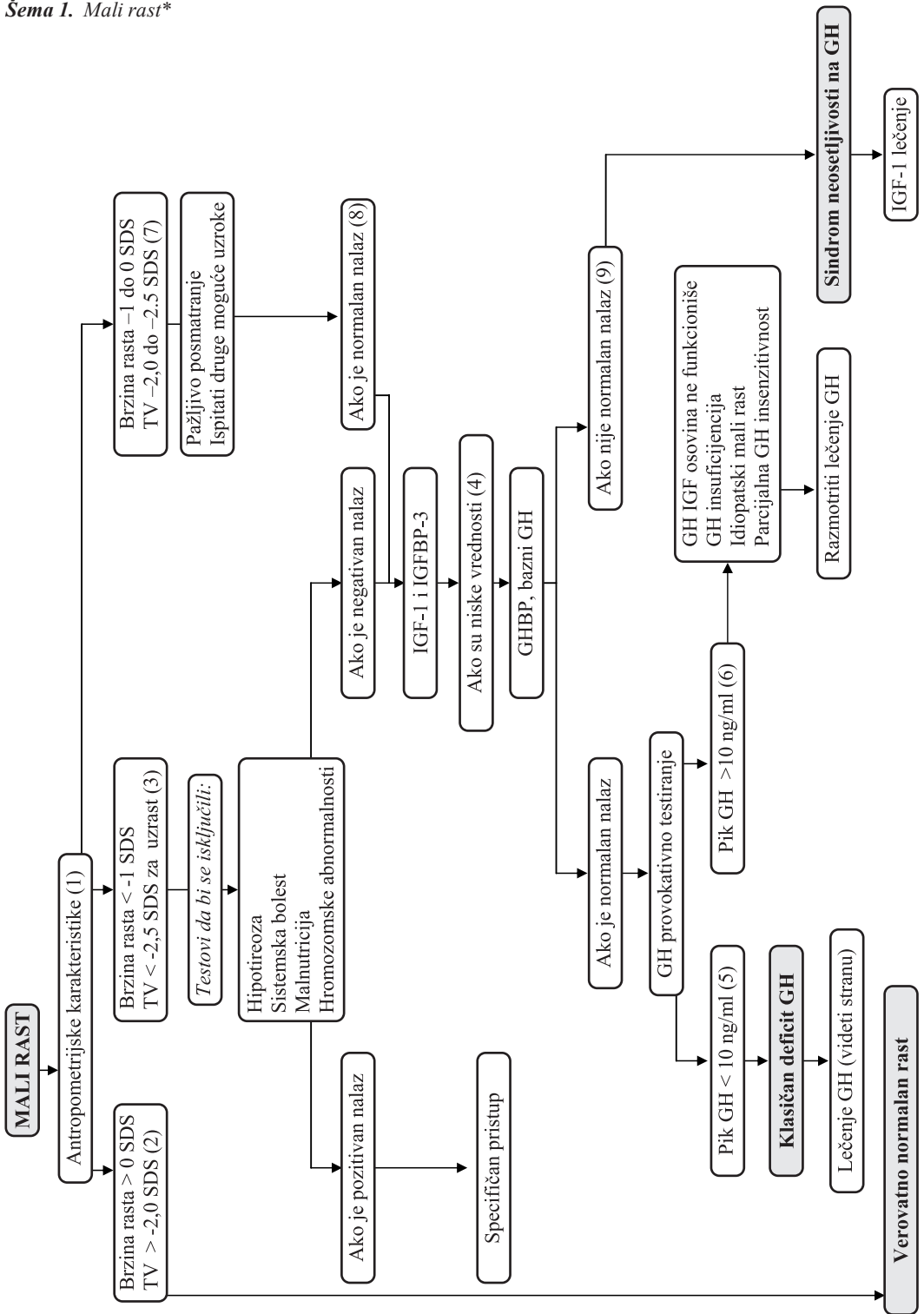
krvna slika	elektroliti	T4, TSH
kreatinin u serumu	hepatogram	kariotip
sedimentacija	urinokultura	

**Tabela 4.** Testovi koji su potrebni za isključenje hroničnih neendokrinih uzroka niskog rasta:

biopsija tankog creva	radiografija pluća	testovi bubrežne funkcije
pasaža creva	ultrazvuk srca	imunološke analize
kolonoskopija		

**Tabela 5.** Radiološka ispitivanja

rendgenski snimak leve šake (na kome može da se uoči da li koštana starost odgovara hronološkoj starosti i eventualno predvidi konačna telesna visina). Ako su epifizealne hrskavice srasle, rast je završen.	kranioigram	CT (MR) hipofize i hipotalamusa	radiografija skeleta kod razvojnih skeletnih anomalija
---	-------------	---------------------------------	--



## \* Objašnjenja uz šemu mali rast

### EVALUACIJA:

Gljučna stvar u početnom ispitivanju malog rasta je pažljiva anamneza i određivanje antropometrijskih parametara.

### ANAMNEZA:

- Podaci o parametrima na rođenju i o dotadašnjem rastu.
- Porodična anamneza visine i razvoja.
- Dokazi o postojanju sistemskog oboljenja.
- Ishrana.

### FIZIČKI PREGLED:

- Bilo koji dokaz o postojanju sistemske bolesti ili malnutricije.
- Abnormalnosti koje ukazuju na hromozomsko oboljenje.
- Odnos gornje i donje polovine tela (ili sedeća visina) i raspon ruku.

### LABORATORIJA:

- T4, TSH, urea ili kreatinin, SE, CO<sub>2</sub>, KKS i druge analize.
- Koštana starost
- Hromozomsko ispitivanje u žena ili u muškraca sa značajnijim anomalijama
- IGF-1, IGFBP-3, GHBP i bazni HR
- Provokativni testovi za HR (ili endogena sekrecija HR)

1. Deca koja imaju zaostatak u rastu tokom značajnog perioda vremena imaju i mali rast. Mali rast znači da je apsolutna visina  $< -2$  SDS za uzrast i/ili je brzina linearnog rasta stalno  $< -1$  SDS za uzrast.
2. Deca sa brzinom rasta (Ht)  $> -2$ SDs i/ili brzinom rasta  $> 0$ SD za uzrast su verovatno normalne visine.
3. Ako dete ima značajan mali rast i/ili smanjenju brzinu rasta (Ht  $< -2,5$  SD za uzrast, Ht brzina  $< -1$  SD) i bez dokaza za hipotireozu, sistemska bolest ili malnutriciju, onda je potrebno ispitati HR/IGF osovinu.
4. Ako je IGF-1 ili IGFBP-3 manji od  $-1$ SD ispod normale za uzrast, disfunkcija HR/IGF osovine je verovatna. Potrebno je izmeriti GHBP, bazni HR, IGF-2, IGFBP-2, uraditi provokativne testove za HR ili ispitati endogenu sekreciju HR.
5. Ako je pik HR manji od 10 mcg/ℓ postavlja se dijagnoza klasičnog deficita HR. Potrebno je ispitati i druge hormone prednjeg režnja hipofize kao i uraditi MR da se utvrdi uzrok i stepen hipotalamohipofiznog oboljenja. Indikovano je lečenje HR.
6. Ako je pik HR veći od 10 mcg/ℓ dijagnoza nije jasna. Postoji mogućnost za insuficijenciju HR, idiopatski mali rast, parcijalnu neosetljivost na HR i malnutriciju. Pažljivo kliničko praćenje je potrebno a može se razmotriti i lečenje HR.
7. Deca sa Ht  $-2$  do  $-2,5$  SD i/ili brzinom Ht  $-1$  do  $0$  SD za uzrast treba da se pažljivo prate i zahtevaju dalje testiranje.



8. Ako je nivo IGF-1 ili IGFBP3 veći od -1 SD ispod normale za uzrast, disfunkcija HR/IGF osovine nije verovatna. Potrebno je ponovo razmotriti nehormonske uzroke malog rasta i prospektivno je potrebno pratiti brzinu rasta.
9. Ako je bazni HR povećan ili je GHBP manji od 2 SD ispod prosečnog, bolesnik ima neosetljivost na HR. Uzroci mogu da budu Laronov sindrom ili njegove varijante, malnutricija i hronična bolest. Lečenje IGF-1 može da ima efekta.

**Tabela 6.** Testovi za provociranje sekrecije hormona rasta\*

<i>Stimulus</i>	<i>Doza</i>	<i>Vreme uzimanja uzoraka (minuti)</i>	<i>Komentar</i>
<b>Vežbanje</b>	Ciklusi penjanja uz stepenicu trajanju od 10 min.	0, 10, 20	Pratiti dete dok se penje
<b>Levodopa</b>	< 15 kg: 125 mg	0, 60, 90	Mučnina, retko povraćanje
	10-30 kg: 250mg		
	> 30kg: 500 mg		
<b>Klonidin</b>	0,15 mg/m <sup>2</sup>	0,30,60,90	Umor, posturalna hipotenzija
<b>Arginin HCL (i.v.)</b>	0,5 g/kg (max 30 g)	0, 15, 30, 45, 60	
	10% arginin HCL u 0,9% NaCl tokom 30 minuta		
<b>Insulin (i.v.)</b>	0,05-0,10 jedinica/kg	0, 15, 30, 60, 75, 90,1 20	Hipoglikemija
<b>Glucagon (i.m.)</b>	0,03 mg/kg (max 1 mg)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Mučnina, povraćanje
<b>GHRH (i.v.)</b>	1 µg/kg	0, 15, 30, 45, 60, 90 120	Crvenilo, metalni ukus

\* Potrebno je da se testovi izvode nakon prekononočnog gladovanja. Mnogi istraživači ukazuju da prepubertalna deca treba da budu pripremljena gonadnim streoidima, i to 5 mg Premarina oralno uveče pre testiranja ili 50-100 µg/dan tri uzastopna dana pre testiranja ili 100 ng depo testosterona 3 dana pre testiranja. Bolesnici moraju biti eutireoidni u vreme testiranja.

Između normalnih pulseva sekrecije GH nivoi GH su niski: < 1mU/ℓ (< 0,5 ng/ml), tako da meenje slučajnih uzoraka je gotovo beskorisno u dijagnozi deficita GH i može biti od koristi u dijagnozi neosetljivosti na GH ili u stanjima sa viškom GH.

Merenje sekretone rezerve GH zahteva izvodnje fizioloških ili farmaokolških testova. Fiziološki testovi uključuju sem merenja bazalne koncentracije hormona GH (između pikova vrednost HR se vraća na nulu), merenje GH tokom fizičkog vežbanja (problem sa standardizovanjem fizičkog opterećenja, vidi tabelu 6), pulsatilnost sekrecije GH (na 15 do 20 minuta tokom noći se mere nivoi GH u plazmi). Zbog svojih ograničenja koja su navedena u zagradama, ovi testovi su sve manje u upotrebi. Ostali tesotvi navedeni u tabeli 6 su farmakološki.

U dijagnostici deficita hormona rasta dece potrebno je odrediti koncentraciju IGF- I u plazmi, koji ima veću specifičnost nego u dijagnostici deficita HR kod odraslih. Takođe je potrebno odrediti i IGFBP-3 koji takođe ima veći značaj nego u dijagnostici odraslih. IGF I i IGFBP-3 su bitni markeri i praćenja supstitucije hormonom rasta. Merenje urinarnog HR

je test kojim se meri 24h časovna količina HR. I pored praktične prednosti ove procedure u odnosu na merenje koncentracije u plazmi, ovaj postupak nije u rutinskoj upotrebi.

Serumski nivoi IGF-I su zavisni od uzrasta (tabela 7), mogu da budu sniženi u stanjima gde ne postoji defc GH kao što je primarna neosetljivost na GH (Laronov sindrom) ili sekundarna u stanjima malnutricije i bolesti jetre.

Serumski IGFBP-3 su manje zavisni od uzrasta i stanja nutricije od IGF-I, zavise od GH i normalne vrednosti se kreću od 1 do 5 mg/ℓ.

**Tabela 7.** Normalne vrednosti insulinu sličnog faktora rasta I (IGF-I)

Godine	Tradicionalne jedinice (ng/ml)	SI jedinice (nmol/l)
0-3	7-100	0,9-13,3
4-6	14-175	1,9-23,3
7-9	42-210	5,6-28,0
10-12	50-280	6,7-37,3
13-15	70-420	9,3-56,0
16-18	70-420	9,3-56,0
19-29	125-329	16,6-43,8
30-39	120-330	16,6-44,0
40-49	136-369	16,8-49,2
50-59	108-263	14,4-35,0
60-70	108-229	14,4-30,0

**Tabela 7.** Kriterijumi za verovatnu dijagnozu konstitucionalnog zaostajanja u rastu i sazrevanju

1.	Nema anamnestičkih podataka o sistemskim bolestima
2.	Normalna ishrana
3.	Normalan fizikalni pregled uključujući proporcije tela
4.	Normalni nivoi tireoidnih hormona i GH
5.	Normalna krvna slika, SE, elektroliti, glikemija, azotne materije
6.	Visina na ili ispod 3-ćeg percentila, ali sa godišnjom brzinom rasta iznad 5-tog percentila za uzrast
	Odložen pubertet
7.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Muškarci: nespostizanje Tanner G2 stadijuma za uzrast u 13,8 godina ili P2 u 15,6 godina</li> <li>● Žene: nespostizanje Tanner B2 u uzrastu 13,3 godina</li> </ul>
8.	Manja koštana starost za uzrast
	Normalna prediktovana adultna visina
9.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mušakrci: &gt; 163 cm</li> <li>● Žene: &gt; 150 cm</li> </ul>

U daljem tekstu je dat detaljan opis izvodnja i tumačenja fizioloških i farmakoloških testova.

## FIZIOLOŠKI TESTOVI

### Određivanje sekrecije hormona rasta u toku noći:

#### INDIKACIJE:

Procena fiziološke, noćne sekrecije hormona rasta.

Za određivanje noćne sekrecije hormona rasta nema kontraindikacija kao i posebnih mera opreza.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Uzorci krvi za određivanje hormona rasta se uzimaju svakih 15 minuta od 21 do 09h. U toku noći pacijent ništa ne uzima na usta. Potrebno je da pacijent bude u prostoriji sa ugašenim svetlom.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

U fiziološkim uslovima hormon rasta se sekretuje u toku noći u velikim pulsevima. Određivanje pulzatilne sekreciji GH može da ukaže na poremećaj u sekreciji GH u pacijenata sa normalnim ili subnormalnim rezultatima u ITT-u.

## FARMAKOLOŠKI TESTOVI

### Test insulinske hipoglikemije

#### INDIKACIJE:

Procena deficita hormona rasta i ACTH/kortizola  
Dijagnoza Kušingovog sindroma

#### KONTRAINDIKACIJE:

- Ishemijska bolest srca
- Epilepsija ili neobjašnjene krize svesti
- Dugotrajna i teška insuficijencija nadbubrega koja dovodi do smanjenja rezerve glikogena u jetri i može prouzrokovati tešku hipoglikemiju u toku testa
- Glikogenoze

#### MERE OPREZA:

- EEG mora biti normalan pre izvođenja testa
- Bazalne vrednosti kortizola u serumu određene u 9h moraju biti iznad 100 nmol/l
- T4 mora biti normalan, a ukoliko je nizak mora se najpre adekvatno supstituisati. Ako T4 nije u normalnim vrednostima ili ako postoji sumnja za hipotireozu može da se uradi glukagonski test
- Za izvođenje testa neophodno je pripremiti 5% i 50% glukozu kao i ampule hidrokortizona od 100 mg za intravensku primenu.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Pacijent ne uzima hranu 8h pre testa. Pola sata pre početka testa plasira se intravenska kanila i pacijentu se izmeri telesna težina. Razmotre se lekovi koje pacijent uzima. Kratko-

delujući humani insulin se daje u vidu intravenskog bolusa. Uobičajena doza je 0,15U/kg. Ukoliko postoji sumnja na Kušingov sindrom ili akromegaliju primenjuje se 0,3j/kg.

Sve vreme testa prate se simptomi i znaci hipoglikemije. Ukoliko do 45 minuta nije postignuta hipoglikemija (glikemija manja od 2,2mmol/l) sa kliničkim simptomima (znojenje, tahikardija), ponavlja se primena istog bolusa insulina. U toku testa pacijent mora da bude budan. Ako se kod pacijenta razvije teška hipoglikemija, u trajanju preko 20 minuta sa znacima neuroglikopenije, gubitak svesti ili konvulzije, pacijentu se daje 25ml 50% glukoze intravenski a zatim se nastavlja infuzija 5% glukoze. Ako je moguće nastavlja se uzimanje uzoraka, jer je hipoglikemijski stimulus bio adekvatan. Na kraju testa je potrebno razmotriti primenu i.v hidrokortizona. Po završenom testu pacijent dobija obrok i opservira se u naredna 2h.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Krv za određivanje glikemija (vrednosti glikemija moraju biti određene u laboratoriji jer su vrednosti određene na test trakama niže od realnih, a posebno pri nižim glikemijama), kao i kortizola i hormona rasta se uzima u 0,30,45,60,90 i 120 minutu. Ako se doza insulina ponavlja uzorci se uzimaju i u 75 i 150 minutu.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

Glikemija u testu mora biti niža od 2,2 mmol/l da bi se postigao adekvatan hipoglikemijski stimulus za procenu deficita hormona rasta odnosno kortizola.

Normalan odgovor je porast hormona rasta iznad 40 mU/l (porast GH 20-40 mU/l je značajan, ali nedovoljan za sigurno isključivanje deficita GH). Povećanje koncentracije kortizola u krvi od najmanje 170 nmol/l i sa maksimalnom vrednošću preko 580 nmol/l je odgovarajući odgovor kortizola.

Subnormalne rezultate može dati nelečen hipotireoidizam te je neophodna supstitucija tiroksinom u trajanju od 3 meseca pre testa.

Deci sa koštanom starošću manjom od 12 godina i skokom GH većim od 20 mU/l kao i pacijentima sa skokom GH od 20 do 40 mU/l supstitucionarna terapija hormonom rasta može doneti kliničko poboljšanje. Deca peripubertalnog uzrasta (koštana starost 10-15 godina) mogu da imaju subnormalan odgovor GH. Kod njih je neophodno ponoviti ITT nakon terapije stilboestrolom (1mg dva puta dnevno u toku 48h). I kod jednih i kod drugih odgovor GH od 20 do 40 mU/l je nedovoljan za sigurno isključivanje deficita GH i zahteva pažljivo praćenje vrednosti hormona rasta. U pacijenta koji nisu na susptituciji GH subnormalan odgovor može biti rani znak hipopituitarizma. Supstitucionarna terapija GH kod odraslih za deficitom GH je još uvek neprecizno definisana.

## Glukagonski test

#### INDIKACIJE:

Procena deficita hormona rasta, ACTH odnosno kortizola u uslovima kada je ozvođenje testa insulinske hipoglikemije kontraindikovano.

#### KONTRAINDIKACIJE:

- Pacijent koji nije uzimao hranu 48h
- Glikogenoze
- Izrazit deficit kortizola

#### MERE OPREZA:

- Bazalna vrednost kortizola mora biti veća od 100 nmol/ℓ (9h)
- T4 mora biti normalan (susptituciju je potrebno sporvesti nekoliko nedelja pre testa)

#### IZVOĐENJE TESTA:

Pacijent ne uzima hranu 8h pre testa. Pola sata pre početka testa plasira se intravenska kanila i izmeri mu se telesna težina (razmotriti lekove koje pacijent uzima). Glucagon (1mg) se aplikuje subkutano (a ako je telesna težina pacijenta veća od 90 kg aplikuje se 1,5mg). Sve vreme testa nadgleda se stanje pacijenta. Kod nekih pacijenata dolazi do pojave mučnine nakon aplikacije glukagona a drugi neželjeni efekti su retki i nestaju nakon 90 minuta.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Uzorci krvi za određivanje glikemije, hormona rasta i kortiozola se uzimaju u 0, 90, 120, 150, 180, 210 i 240 minutu.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

Maksimalni porast glikemije se dobija u 90 minutu testa nakog čega vrednosti opadaju. Normalnim odgovrom se smatra porast hormona rasta iznad 40 mU/ℓ (porast GH 20-40 mU/ℓ je značajan, ali nedovoljan za sigurno isključivanje deficita GH). Povećanje koncentracije kortizola u krvi od najmanje 10nmol/ℓ i sa maksimalnom vrednošću preko 580 nmol/ℓ je odgovarajući odgovor kortizola

Glukagonski test je manje validan za procenu deficita hormona rasta, ACTH odnosno kortizola u odnosu na ITT.

### **GHRH test**

#### INDIKACIJE:

Diferencijalna dijagnoza izolovanog deficita hormona rasta

#### KONTRAINDIKACIJE:

Alergija

#### MERE OPREZA:

Neophodno je obavestiti pacijenta o mogućnosti pojave crvenila lica kao i prolaznog pada arterijskog pritiska.

#### IZVOĐENJE TESTA:

Pacijent ne uzima hranu 8h pre testa. Pola sata pre početka testa plasira se intravenska kanila. GHRH 100 µg se aplikuje intravenski.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Krv za određivanje hormona rasta se uzima u -15, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 i 120 minutu.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

Normalan odgovor u testu je porast vrednosti hormona rasta iznad 12 mU/ℓ.

Test se ne koristi za analizu normalne sekrecije hormona rasta. Pacijenti sa izolovanim deficitom hormona rasta, uključujući i deficit nastao nakon radioterapije, pokazuju normalan odgovor na GHRH, što ukazuje na hipotalamusni deficit GHRH.

#### **Klonidinski test:**

##### INDIKACIJE:

Procena rezerve hormona rasta kada je ITT kontraindikovano.

##### KONTRAINDIKACIJE:

Za izvođenje ovog testa nema poznatih kontraindikacija

##### MERE OPREZA:

U toku testa sistolni pritisak pada za 20-25 mmHg te je neophodno da pacijent ostane u ležećem položaju 2h nakon testa ili dok se arterijska tenzija ne vrati u normalne vrednosti.

##### IZVOĐENJE TESTA:

Pacijent ne uzima hranu 8h pre početka testa. Pola sata pre testa plasira se intravenska kanila. Pacijent popije tabletu Klonidina 0,15 mg/m<sup>2</sup>. Arterijska tenzija se meri na 30 minuta.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Uzorci krvi za određivanje hormona rasta se uzimaju u 0, 30, 60, 90, 120 i 150 minutu.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

Porast vrednosti hormona rasta iznad 30 mU/ℓ se smatra normalnim odgovorom. Kako je mehanizam i mesto dejstva klonidna nejasno, test nema visoku specifičnost.

#### **Test sa infuzijom arginina**

##### INDIKACIJE:

Procena rezerve GH u uslovima kada je kontraindikovano izvođenje ITTa.

##### KONTRAINDIKACIJE:

Za izvođenje ovog testa nema kontraindikacija kao ni posebnih mera opreza.

##### IZVOĐENJE TESTA:

Pacijent ne uzima hranu 8h pre početka testa. Pola sata pre testa plasiraju se dve intravenske kanile i pacijentu se izmeri telesna težina. Intravenska infuzija arginina - 0,5g/kg (maksimalno do 30g) u 100 ml fiziološkog rastvora primenjuje se u trajanju od 30 minuta. Početak infuzije se smatra 0 minutom testa.

#### UZIMANJE UZORAKA:

Uzorci krvi za određivanje glikemije i GH uzimaju se u -15,0,30,60,90 i 120 minutu.

#### TUMAČENJE ODGOVORA:

Normalan odgovor je porast GH do 40 mU/ℓ.

Test je manje specifičnosti i senzitivnosti od ITT-a. U dece peripubertalnog uzrasta sa graničnim porastom GH 20-40mU/ℓ i koštanom starošću preko 10 godina, test se radi nakon primene stilbestrola.

## KLINIČKO ISPITIVANJE PREKOMERNOG I VISOKOG RASTA

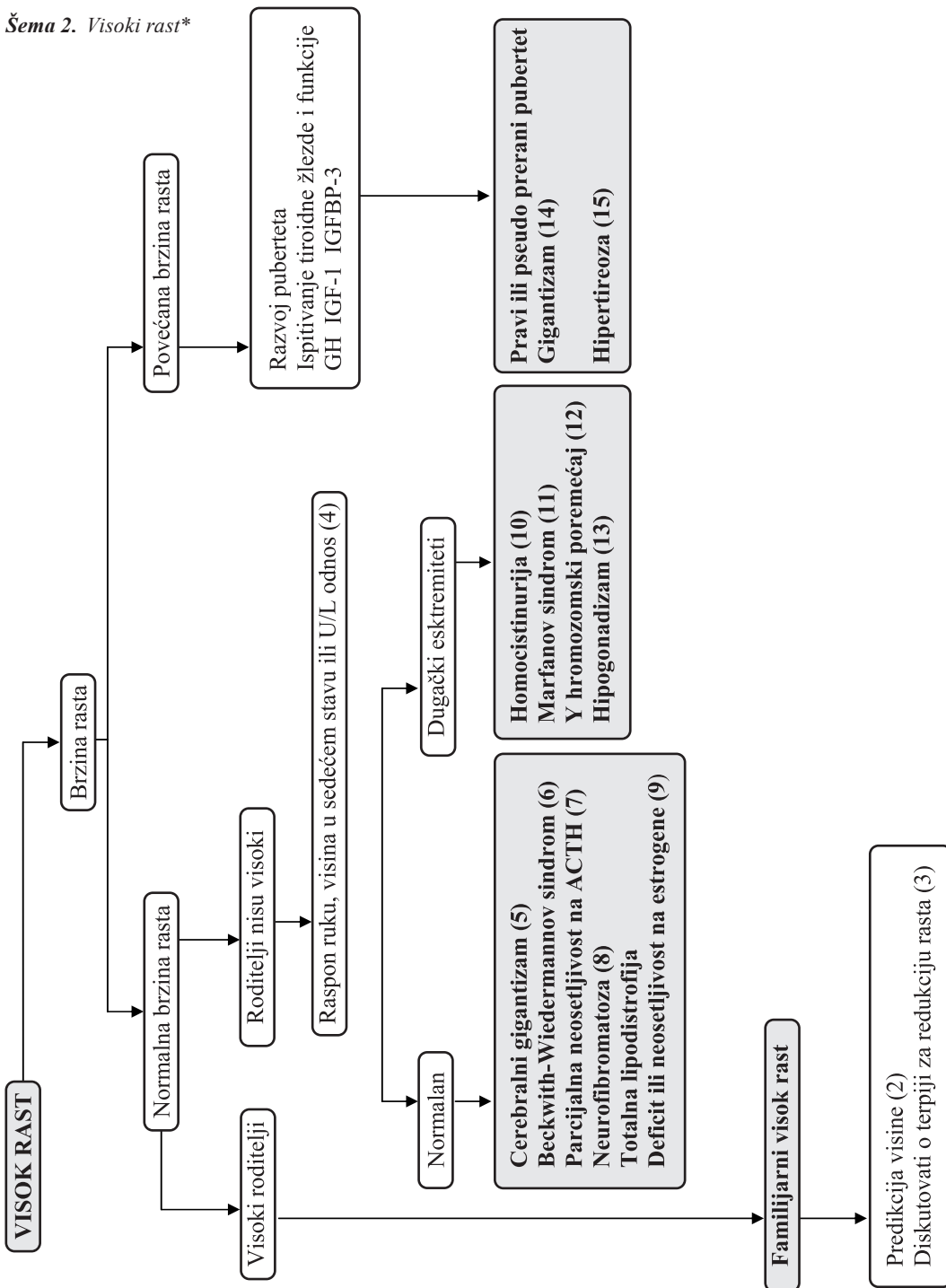
Većina dece koja se karakterišu kao visoka u stvari imaju fiziološki veću telesnu visinu. Uzroci prekomernog i/ili visokog rasta su prikazani na Tabeli 2.

**Tabela 2.**

Fetalni prekomerni rast	• Diabetes mellitus majke
	• Cerebralni gigantizam (Sotosov sindrom)
	• Weaverov sindrom
	• Beckwith-Wiedemannov sindrom
	• Ostali sindromi sa viškom IGF-II
Postnatalni prekomerni rast koji vodi visokom rastu u detinjstvu	• Konstitucionarno visok rast (familijarni)
	• Cerebralni gigantizam (Sotosov sindrom)
	• Beckwith-Wiedemannov sindrom
	• Egzogeno gojaznost
	• Višak GH (hipofizni gigantizam)
	• McCune-Albrightov sindrom ili MEN udružen sa sekrecijom viška GH
	• Prevremeni seksualni razvoj
	• Aranhodaktilija i gigantizam (Marfanov sindrom)
	• Klinefelterov sindrom (XXY)
	• Weaverov sindrom
	• Fragilni X sindrom
	• Homocitinurija
	• XYY
• Hipertireoza	
Postnatalni prekomerni rast koji vodi visokom rastu u odrasloj dobi	• Konstitucionarno visok rast (familijarni)
	• Deficit androgena ili estrogena /rezistencija na estrogene (u muškaraca)
	• Višak skrecije GH
	• Marfanov sindrom
	• Klinefelterov sindrom XXY
	• XYY

Sve laboratorijske, radiološke analize i testovi sekrecije GH koje se koriste u ispitivanju niskog rasta, primenjuju se i u ispitivanju visokog rasta (šema 2).

Šema 2. Visoki rast\*





**\* Objašnjenja uz šemu visoki rast**

1. Deca i adolescenti sa TV preko 2-3 SD iznad prosečne za uzrast se smatraju visokim.
2. Tabele (Bailey-Pinneau) su metode za predikciju adultne visine u bolesnika sa visokim rastom.
3. Odluku o terapiji za redukciju rasta donose bolesnik i roditelji. Lekari su dužni da predstavljaju medicinske informacije o fizičkim i mentalnim rizicima i koristi s dva aspekta: visok rast ili visoke doze polnih steroida sa brzim razvojem sekundarnih seksualnih karakteristika. Efikasnost andogena u dečaka je sumnjivog efekta dok je efikasnost estrogena i progesterona u devojčica dobra i daje se do zatvaranja epifiza.
4. Normalan raspon ruku ne treba da prelazi TV za više od + 5 cm. Za visinu u sedećem stavu i odnos gornjeg i donjeg dela tela (od simfize) treba da se konsultuju nomogrami. Većina visokih normalnih osoba ima duge ekstremitete.
5. Ubrzan rast se viđa u cerebralnom gigantizmu (Sotosov sindrom) samo u prve dve godine života, sa kasnijom normalnom brzinom rasta i normalnom konačnom visinom. Lice može da ima karakteristike koje liče na akromegaliju i stepen mentalne retardacije varira.
6. Beckwith-Wiedermannov sindrom nastaje zbog prekomerne ekspresije IGF-1 i manifestuje se: velike bebe sa organomegalijom, omfalocelom i hipoglikemijom.
7. Bolesnici sa izolovanim deficitom zbog parcijalne inaktivirajuće mutacije ACTH receptora su visoki u detinjstvu i imaju veću koštanu starost.
8. Neurofibromatoza može da bude udružena sa neobjašnjivim visokim rastom ili optičkim gliomima i gigantizmom u odsustvu pituitarnog adenoma
9. Bolesnici sa deficitom aromataze ili defektima u estrogenim receptorima imaju zaostatak u sazrevanju kostiju i nastavljaju da rastu i u 3. dekadi života.
10. Homocistinurija se dijagnostikuje jednostavnim urinarnim nitroprusid testom.
11. Utisak dugih ekstremiteta je još više povećan zbog slabe mišićne mase i arahnodaktilije. Nastaje zbog deficita fibrina, autosomno je dominantna bolest (ispitati roditelje). Marfanov sindrom se takođe manifestuje abnormalnostima na očima i srcu i zahteva kontinuirano praćenje kardiologa.
12. Klinefelterov sindrom (incidenca 1/600) i osobe sa kariotipom XYY i XXYY mogu da dovedu do visokog rasta čak i pre puberteta i da razviju neproporcionalne duge ekstremitete tokom puberteta.
13. Evnuhoidni habitus je prisutan u hipogonadizmu.
14. Gigantizam je redak, može da nastane zbog HR sekretujućeg adenoma (MRI) ili GHRH sekretujućeg pankresnog karcinoma (CT, nivo HR u serumu je nesupresibilan u OGTT-u ili u TRH testu. Profil HR u 20-min intervalima tokom najmanje 8 sati pokazuje da nema pada na vrednosti manje od 2 mcg/l.
15. Ubrzan rast se viđa u bolesnika koji nisu adekvatno lečeni zbog hipertireoze. Koštana starost je povećana.

### LITERATURA:

1. Reiter EO & Rosenfeld RG. Normal and Aberrant Growth. U: Williams Textbook of Endocrinology,2003, ed. PR Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky, str 1003-1145.
2. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab,2000,85: 3990-3993.
3. Cotterili A.M., M.O. Savage. Growth disorders. U: Diagnostic test in Endocrinology and Diabetes,1994., Champan and Hall, ed. P.M.Bouloux and L.H. Rees.
4. Rosenfeld, R. Cassarola F, Melmed S, Werther G. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood GH deficiency revisited. J CLin Endocrinol Metab,1995,80: 1532-1549.
5. Popovic V, Leal Cerro A, Micic D et al. GH-relasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH- deficient adults. Lancet,2000,356: 1137-1142.
6. Sotos JF. Syndromes and other disorders associated with overgrowth. Clin Pediatr, 1997,36:89-103.
7. Rosenfeld RG, Albertson-Wikland K, Cassoria F, Frasier SD, Hasegawa Z, Hinty RL, LaFranchi s, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece M, Ranke M, Reiter E, Rogol A, Underwood LE, Werther G: Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J CLin Endocrinol Metab 1995; 80:1532-1540.

## DIJAGNOZA ADRENALNE INSUFICIJENCIJE

*Miloš Žarković, Biljana Beleslin, Dragana Popović*  
*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,*  
*Dr Subotića 13, Beograd*

## DIAGNOSIS OF ADRENAL INSUFFICIENCY

*Miloš Žarković, Biljana Beleslin, Dragana Popović*  
*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism*  
*13, Dr Subotića str, Beograd, Serbia*

### SAŽETAK

Dijagnoza insuficijencije kore nadbubrega se postavlja na osnovu dinamskih endokrinih testova. Optimalan izbor testova i njihov sled zavisi od istorije bolesti pacijenta. Ispitivanje se najčešće počinje ACTH (Synacthen) testom. Ukoliko je test pozitivan, dalje ispitivanje najčešće nije potrebno. Ukoliko je test negativan u ranom postoperativnom periodu, ili postoji izrazita sumnja na insuficijenciju nadbubrega nastavlja se sa ispitivanjem. U ovim slučajevima u daljem ispitivanju se koriste test insulinske hipoglikemije ili metiraponski test.

**Cljučne reči:** Hipokortizam, dijagnostika, ACTH test, insulinska hipoglikemija

### ABSTRACT

Diagnosis of adrenal insufficiency is based on structured clinical testing. Optimal choice of the test depends on the patient previous medical history and clinical reasoning. Usual starting point is ACTH (Synacthen) test. If the patient fails the test usually no further testing is necessary. However, if patient passes the test in the recent postoperative period, or if there is high index of suspicion further testing is necessary. In such cases insulin tolerance test or metyrapone tests are indicated.

**Key words:** Hypocorticism, diagnosis, ACTH test, insulin hypoglycemia

### SKRAĆENICE

- ITT** – test insulinske hipoglikemije
- ACTH** – adrenokortikotropni hormon
- HPA** – hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina

## KLINIČKA PREZENTACIJA

Insuficijencija kore nadbubrega može da bude primarna i sekundarna. Primarna insuficijencija nastaje kada je oboleo ili oštećen sam nadbubreg, dok je sekundarna posledica deficita ACTH. U primarnoj insuficijenciji kore nadbubrega postoji i nedostatak mineralokortikoida, dok je u sekundarnoj insuficijenciji sinteza mineralokortikoida očuvana, a renin-angiotenzin-aldosteron osovina očuvana.

Akutna insuficijencija nadbubrega ugrožava život bolesnika. Nju karakteriše hipotenzija i cirkulatorni kolaps. Može da bude praćena mučninom, povraćanjem ili dijarejom i abdominalnim bolom. Ponekad se javlja i povišena telesna temperatura, kao i hipoglikemija. Ukoliko se sumnja na akutnu insuficijenciju kore nadbubrega odmah se pristupa lečenju, a dijagnostika se sprovodi tek po potpunoj normalizaciji stanja bolesnika.

U primarnoj insuficijenciji kore nadbubrega prisutna je hiperpigmentacija kože, novonastalih ožiljaka, palmarnih brazdi, areola kao i mukoza (bukalna, vaginalna, analna).

Kada insuficijencija kore nadbubrega nastaje postepeno znaci bolesti su nejasni. To su najčešće slabost, zamaranje, gubitak težine, nauzeja, bolovi u mišićima i posturalna hipotenzija. Krvni pritisak u ležećem stavu je najčešće normalan, ali uvek postoji pad pritiska pri ustajanju (ortostatska hipotenzija). Prisutni su kognitivni poremećaji, a mogu da se jave i psihijatrijski poremećaji, kao što su depresija i psihoze.

Sekundarna insuficijencija nadbubrega može da bude praćena znacima insuficijencije drugih žlezda, zbog deficita drugih hormona hipofize.

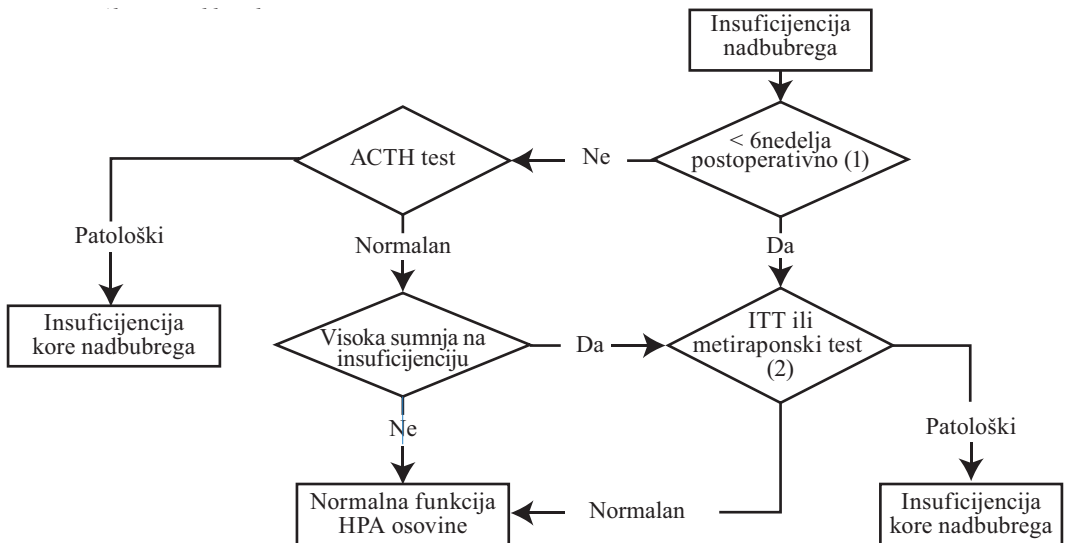
U primarnoj insuficijenciji kore nadbubrega hiponatremija je prisutna u 95% obolelih, a hiperkalijemija u 65%. U sekundarnoj insuficijenciji kore nadbubrega se ne nalazi hiperkalijemija, ali je moguć nastanak hiponatrijemije usled povećanja koncentracije vazopresina i retencije vode.

## KLINIČKO ISPITIVANJE

Ukoliko postoji sumnja na akutnu insuficijenciju kore nadbubrega odmah se započinje lečenje. Dijagnostika se sprovodi po potpunom normalizovanju stanja bolesnika.

Određivanje bazalnih koncentracija ACTH i kortizola ima samo orijentacionu vrednost jer su preklapanja između zdravih i obolelih veoma velika.

Tokom prvih 6 nedelja od operacije hipofize ili regiona hipofize i hipotalamusa ACTH test nije pouzdan te je neophodno raditi test insulinom izazvane hipoglikemije (ITT) ili metiraponski test. ITT je „zlatni standard“, a metiraponski test je test drugog reda i primenjuje se ukoliko je ITT kontraindikovano.



1. U periodu od prvih 6 nedelja od operacije hipofize ili regiona hipofize i hipotalamusa ACTH test nije pouzdan, te je neophodno raditi ITT ili metiraponski test.
2. ITT je test prvog izbora. Metiraponski test se radi samo kada je ITT kontraindikovano.

ACTH test je veoma dobar i bezbedan test. Izgleda da je test sa 1 µg osetljiviji od testa sa 250 µg ali su oba testa još uvek u upotrebi. Iako obe varijante testa imaju visoku senzitivnost u slučajevima izrato visoke sumnje na postojanje poremećaja hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine treba uraditi ITT ili metiraponski test radi definitivne potvrde dijagnoze.

Bazalna koncentracija ACTH može da posluži za diferencijalnu dijagnozu između primarne i sekundarne insuficijencije kore nadbubrega. U primarnoj insuficijenciji koncentracija ACTH je povišena, dok je u sekundarnoj snižena.

Vizualizacione metode (naročito CT i NMR) mogu da pomognu u dijagnostici etiologije i primarne i sekundarne insuficijencije kore nadbubrega.

Protokoli za izvođenje testova slede.

### **Određivanje ACTH**

U cirkulaciji se nalazi više formi imunoreaktivnog ACTH (IR-ACTH). Kod zdravih je to uglavnom ACTH 1-39. Metode koje koriste antitela koja se vezuju samo na N-terminalni deo ACTH molekula detektovaće sve forme aktivnog ACTH, dok će metode koje koriste dvostruko antitelo detektovati samo 1-39 ACTH.

#### **KONTRAINDIKACIJE**

Nisu poznate.

#### **MERE OPREZA**

Nisu potrebne.

#### **POTREBAN MATERIJAL**

- Pribor za venepunkciju
- Epruvete za sakupljanje ACTH (prethodno ohlađene i pripremljene – najčešće se dodaje EDTA).
- Posuda sa ledom za čuvanje i transport epruveta (Epruveta mora da bude uronjena u vodu u koju je stavljeno dosta leda. Voda i led treba prethodno da odstoje da bi se voda maksimalno ohladila. Sam led nije dovoljan.)

#### **PRIPREMA ZA TEST**

Posebna priprema nije potrebna.

#### **IZVOĐENJE TESTA**

Između 07:00 i 09:00 uzima se uzorak za određivanje ACTH.

#### **TUMAČENJE TESTA**

Postoje velika preklapanja u koncentraciji ACTH u krvi kod zdravih i obolelih. Visoke vrednosti ACTH ukazuju na primarnu insuficijenciju kore nadbubrega.

### **Određivanje kortizola**

Kortizol ima izraziti dnevni ritam. Iako nije dovoljno senzitivna za dijagnostiku insuficijencije kore nadbubrega (naročito u stresu), visoke koncentracije kortizola ukazuju na normalno funkcionisanje HPA osovine.

#### KONTRAINDIKACIJE

Nisu poznate.

#### MERE OPREZA

Nisu potrebne.

#### POTREBAN MATERIJAL

- Pribor za venepunkciju.
- Epruvete za sakupljanje uzoraka.

#### PRIPREMA ZA TEST

Posebna priprema nije potrebna.

#### IZVOĐENJE TESTA

Između 07:00 i 09:00 uzima se uzorak za određivanje kortizola.

#### TUMAČENJE TESTA

Postoje velika preklapanja u koncentraciji kortizola u krvi kod zdravih i obolelih. Koncentracija kortizola veća od 400 nmol/ℓ ukazuje na normalno funkcionisanje HPA osovine.

#### **Brzi (kratki) ACTH test SA 1 µg ACTH**

Ovaj test se zasniva na stimulaciji kore nadbubrega fiziološkom dozom ACTH.

#### KONTRAINDIKACIJE

Ne postoje.

#### MERE OPREZA

Opisane su anafilaktične reakcije na tetracosactid (Synacthen).

#### POTREBAN MATERIJAL

- Pribor za venepunkciju (poželjno je plasirati intravensku kanilu) i epruvete za uzorke krvi.
- ACTH ampula (250 µg ACTH).
- Pribor za razređivanje ACTH (500 ml fiziološkog rastvora)

#### PRIPREMA ZA TEST

Nije potrebna posebna priprema.

#### IZVOĐENJE TESTA

Intravenski se daje 1 µg ACTH. Uzorci krvi uzimaju se neposredno pred ubrizgavanje ACTH, a zatim posle 15,30 i 60 minuta.

#### TUMAČENJE TESTA

Normalan odgovor je postizanje maksimalne koncentracije kortizola od preko 500 nmol/ℓ. Alternativni kriterijum je povećanje koncentracije kortizola u 15 minutu za više od 100 nmol/ℓ. u odnosu na baznu vrednost.

### **Brzi (kratki) ACTH test sa 250 µg ACTH**

Ovaj test se zasniva na stimulaciji kore nadbubrega farmakološkom dozom ACTH.

#### KONTRAINDIKACIJE

Ne postoje.

#### MERE OPREZA

Ukoliko se ACTH da brzo intavenski moguća je pojava mučnine. Opisane su anafilaktične reakcije na tetracosactid (Synacthen).

#### POTREBAN MATERIJAL

- Pribor za venepunkciju (poželjno je plasirati intravensku kanilu) i epruvete za uzorke krvi.
- ACTH ampula (250 µg ACTH).

#### PRIPREMA ZA TEST

Nije potrebna posebna priprema.

#### IZVOĐENJE TESTA

Intravenski ili intramuskularno daje se 250 µg ACTH. Bez obzira na način davanja ACTH krv se vadi neposredno pred ubrizgavanje ACTH, a zatim posle 30 i 60 minuta.

#### TUMAČENJE TESTA

Normalan odgovor je postizanje maksimalne koncentracije kortizola od preko 550 nmol/ℓ.

### **Insulinska hipoglikemija**

Osnovni princip testa je stimulacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine insulin indukovanom hipoglikemijom.

#### KONTRAINDIKACIJE

- Koronarna bolest.
- Epilepsija.
- Sinkope nerazjašnjene etiologije.
- Verifikovani hipokorticism.
- Glikogenoze.

#### MERE OPREZA

- EKG urađen neposredno pre testa mora da bude normalan.
- T4 mora da bude normalan.
- Anamnestički podaci moraju da isključe postojanje kontraindikacija.

#### POTREBAN MATERIJAL

- Pribor za venepunkciju, intravenske kanile i epruvete za uzorke krvi.
- Kratkodelujući (kristalni) insulin.
- 5% i 50% glukoza.
- Fiziološki rastvor.
- Hydrocortison ampule od 100 mg za intravensku primenu.

#### PRIPREMA ZA TEST

- Bolesnik ne jede 8 sati pre otpočinjanja testa.
- Trideset minuta pre otpočinjanja testa plasiraju se dve intravenske kanile. Jedna se održava prohodnom sporom infuzijom fiziološkog rastvora.

#### IZVOĐENJE TESTA

Insulin se daje u bolusu i to najčešće 0.15 U/kg. Krv za određivanje kortizola uzima se u 0,30,45,60,90 i 120 min. Neophodno je da se postigne hipoglikemija (koncentracija glukoze u krvi manja od 2.2 mmol/l) uz kliničke znake. Ukoliko se do četrdesetpetog minuta ne postigne hipoglikemija, može da se ponovo da ista doza insulina (bolje je da se test prekine i ponovi drugog dana sa većom dozom insulina). U tom slučaju uzorci se uzimaju i u 75-om i 120-om minutu.

Ukoliko hipoglikemija traje preko 20 minuta, ako se javi poremećaj svesti, ako se javе znaci neuroglikopenije ili epi napad neophodno je odmah dati najmaje 25 ml 50% glukoze i nastaviti sa infuzijom 5% glukoze. Test se ne prekida, već se nastavlja sa vađenjem uzoraka, jer je hipoglikemijski stimulus bio adekvatan.

#### TUMAČENJE TESTA

Normalan odgovor je postizanje maksimalne koncentracije kortizola od preko 550 nmol/l.

#### Metiraponski test

Metirapon je inhibitor 11 $\beta$ -hidroksilaze koja konvertuje 11-deoksikortizol u kortizol. Primena metirapona dovodi do pada koncentracije kortizola u plazmi, što stimuliše sekreciju CRH, ACTH i steroidogenezu. Zbog metiraponom izazvane inhibicije 11 $\beta$ -hidroksilaze dolazi do nakupljanja prekursora kortizola, naročito 11-deoksikortizola.

#### KONTRAINDIKACIJE

Ovaj test može da izazove akutnu insuficijenciju kore nadbubrega i ne treba ga raditi ukoliko je povišena koncentracija ACTH ili ako je ACTH test pokazao supresiju HPA osovine.

#### MERE OPREZA

- Moguć je nastanak akutne insuficijencije kore nadbubrega.
- Ne daje se tokom trudnoće i dojenja.
- Povremeno izaziva mučninu i povraćanje, a mogu i da se javе vrtoglavice, glavobolja, hipotenzivne reakcije, i sedacija, dok se retko javljaju bol u truhu i kutane alergijske reakcije.

#### POTREBAN MATERIJAL

- Metyrapon tablete (Metopirone).
- Pribor za venepunkciju.
- Eprivete za sakupljanje uzoraka.
- Lagan obrok koji će pacijent uzeti uz lek da bi se izbegli gastrointestinalni efekti metirapona.

#### PRIPREMA ZA TEST

Nije potrebna posebna priprema.



#### IZVOĐENJE TESTA

Doza metirapona je 30 mg/kg, a maksimalna doza je 3 g. Metirapon se daje u 00:00 (24:00) sa lakim obrokom. Krv za određivanje kortizola i 11-deoksikortizola uzima se u 08:00.

#### TUMAČENJE TESTA

Za validno tumačenje testa neophodno je da se postigne puna inhibicija 11 $\beta$ -hidroksilaze. Ovo se dokazuje određivanjem kortizola koji mora da bude manji od 140 nmol/l. Ukoliko je koncentracija kortizola veća od 140 nmol/l test se ne može validno tumačiti. Vrednosti 11-deoksikortizola veće od 200 nmol/l predstavljaju normalan rezultat.

#### LITERATURA

1. Abdu TA, Clayton RN. The low-dose synacthen test for the assessment of secondary adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000; 7:116-121.
2. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49 (3):287-292.
3. Gonzalbez J, Villabona C, Ramon J, Navarro MA, Gimenez O, Ricart W et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53 (2):199-204.
4. Stern N, Griffin D. Protocols for stimulation and suppression tests commonly used in clinical endocrinology. In: Lavin N, editor. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 783-799.
5. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003: 491-551.
6. Thomopoulos P. Adrenocortical insufficiency. In: Pinchera A, Bertagna X, Fischer J, Groop L, Shoemaker J, Serio M et al., editors. *Endocrinology and metabolism*. London: McGraw-Hill, 2001: 297-304.
7. Zarkovic M, Ciric J, Stojanovic M, Penezic Z, Trbojevic B, Drezgic M et al. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (9):3170-3173.

## OBRADA PACIJENATA SA SLUČAJNO NAĐENIM TUMORIMA ENDOKRINOG SISTEMA

*Aleksandra Kendereški, Mirjana Doknić, Miomira Ivočić*  
*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,*  
*Dr Subotića 13, Beograd*

## DIAGNOSTIC APPROACH OF THE INCIDENTALY DISCOVERED ENDOCRINE TUMORS

*Aleksandra Kendereški, Mirjana Doknić, Miomira Ivočić*  
*Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism,*  
*13, Dr Subotića str, Beograd, Serbia*

### SAŽETAK

Slučajno nađeni tumori endokrinog sistema pobuđuju sve više interesovanja iz dva razloga: 1) češćeg otkrivanja savremenim morfološkim metodama ispitivanja; 2) potencijalnog rizika koji mogu predstavljati za bolesnika. U ovom poglavlju izneti su savremeni dijagnostički algoritmi za slučajno nađene tumore hipofize, štitaste žlezde, paraštitastih žlezda i nadbubrežnih žlezda koji omogućavaju da se odvoje benigni, nefunkcionalni (incidentalomi u pravom smilu te reči) od funkcionalnih i malignih tumora, odnosno da se rizik za bolesnika svede na najmanju moguću meru.

**Cljučne reči:** incidentalom, hipofiza, štitasta žlezda, paraštitaste žlezde, nadbubrežne žlezde

### ABSTRACT

Incidentally discovered tumors of endocrine glands are subject of increased interest for two reasons: 1) the technological advances that have made identification of incidentalomas more frequent; 2) the wide spectrum of risk such a finding may presents to a patient. In this chapter optimal up-to-date diagnostic algorithms for incidentally discovered pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal tumors are given, which enable differentiation of benign, nonfunctional (incidentaloma in a proper sense of the word) from functional and malignant tumors, minimizing adverse outcome for the patient.

**Key words:** pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, incidentaloma

### SKRAĆENICE

**UZ** – ultrazvuk  
**CT** – kompjuterizovana tomografija  
**NMR** – nuklearna magnetna rezonanca  
**MIBG** – scintigrafija sa 131I-meta-jodobenzilguanidinom  
**CRH** – kortikotropin oslobađajući hormon  
**PRL** – prolaktin  
**STH** – hormon rasta  
**ACTH** – adrenokortikotropni hormon  
**FSH** – folikulostimulirajući hormon  
**LH** – luteinizirajući hormon

**TSH** – tireostimulišući hormon  
**T4** – tiroksin  
**IGF-I** – insulinu sličan faktor rasta I  
**PRA** – plazma reninska aktivnost  
**DHEAS** – dehidroepiandrosteron sulfat  
**A** – adrenalin  
**NA** – noradrenalin  
**DM** – dopamin  
**OGTT** – oralni test opterećenja glikozom  
**KAH** – kongenitalna adrenalna hiperplazija  
**MEN** – multipla endokrina neoplazija

## OBRADA PACIJENATA SA SLUČAJNO NAĐENIM TUMORIMA HIPOFIZE

### Klinička prezentacija

Slučajno nađen tumor hipofize u pravom smislu te reči (tzv. „incidentalom“ hipofize) je po definiciji adenom koji je slučajno nađen i koji ne uzrokuje hiper ili hiposekreciju hormona, ni oftalmološke poremećaje. Veća učestalost incidentaloma hipofize u poslednje vreme je posledica visoke senzitivnosti i široke dostupnosti savremenih morfoloških metoda ispitivanja (CT/NMR). Prevalenca incidentaloma hipofize zavisi od metode ispitivanja:

	<b>Mikroadenomi (&lt; 1 cm)</b>	<b>Makroadenomi (&gt; 1 cm)</b>
● <b>Autopsija</b>	10-20%	0.05%
● <b>CT</b>	3.7-20%	0.35%
● <b>NMR</b>	10%	

Incidentalomi hipofize se češće javljaju u starijem životnom dobu. Mikroincidentalomi se retko uvećavaju (< 10%) i retko uzrokuju hipopituitarizam. Makroincidentalomi se češće (30%) uvećavaju, i zbog kompresije na okolne strukture uzrokuju oftalmološke poremećaje i hipopituitarizam.

Diferencijalna dijagnoza je ključni korak u ispitivanju slučajno nađenih tumora hipofize i obuhvata veliki broj oboljenja:

- Adenomi hipofize: nesekretujući, koji sekretuju: prolaktin, hormon rasta, ACTH, FSH/LH, TSH
- Tumori koji potiču od matičnih ćelija: germinomi/teratomi
- Benigni tumori: meningeomi, enhondromi
- Granulomatozna i inflamatorna oboljenja: absces hipofize, sarkoidoza, tuberkuloza, histiocitoza X, limfocitni hipofizitis
- Tumori koji potiču od rest tkiva: kraniofaringeomi, cista Ratkeovog špaga, hondromi, lipomi, koloidne ciste
- Gliomi
- Aneurizme
- Metastatski tumori
- Razno: arahnoidna cista, sindrom prazne sele

### Kliničko ispitivanje:

- Slučajno nađeni mikroadenomi hipofize:
  - klinički pregled
  - hipersekrecija hormona (PRL, STH, ACTH, FSH/LH, TSH)
- Slučajno nađeni makroadenomi hipofize:
  - klinički pregled
  - hipersekrecija hormona (PRL, STH, ACTH, FSH/LH, TSH)
  - hipopituitarizam (kortizol u 8 i 16 h, T4, TSH, FSH i LH, estradiol/testosteron)
  - kompresija optičke hijazme i ispadi u vidnom polju (perimetrija)

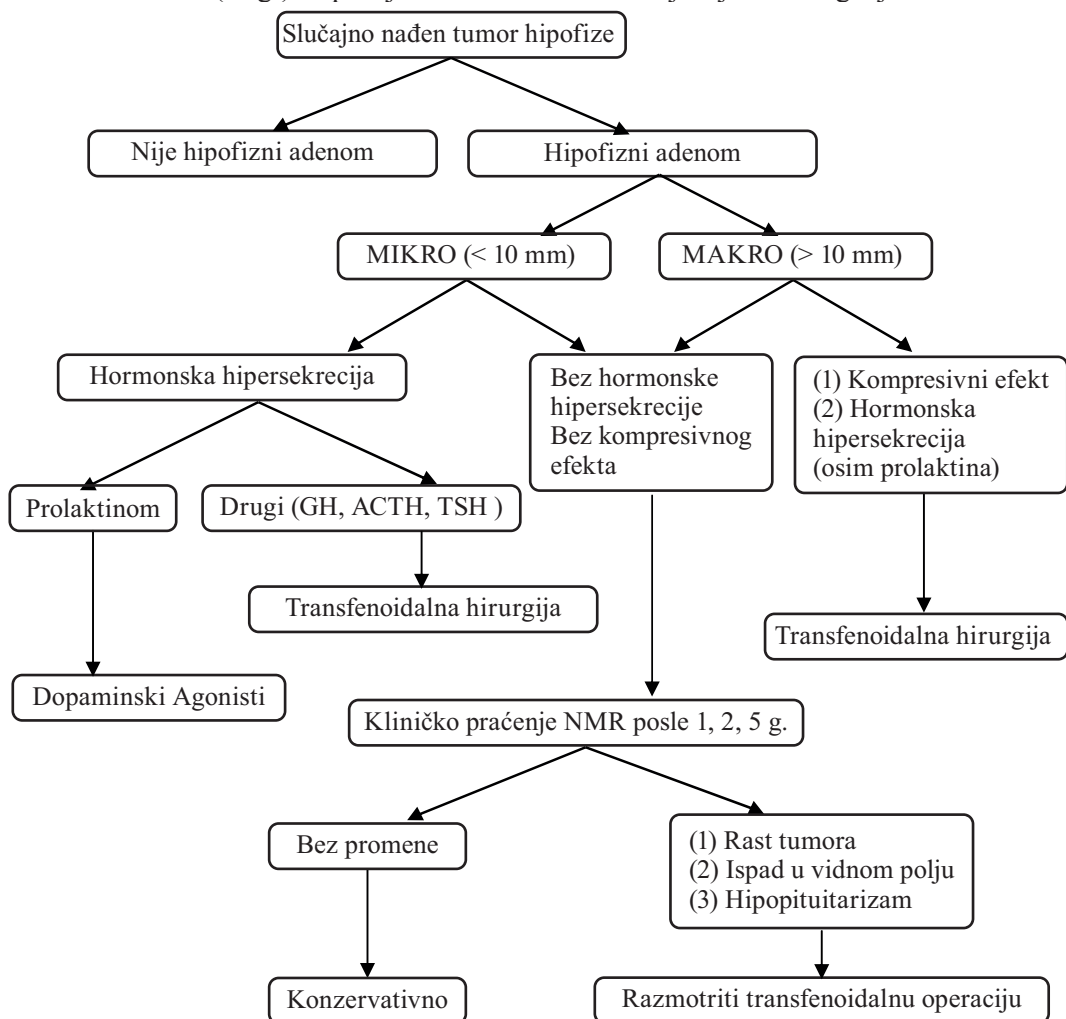
## Dijagnostički postupci:

1. Hormonsko testiranje
2. Morfološko praćenje

## Hormonsko testiranje:

- Ciljevi: 1. isključiti hipersekreciju hormona  
2. otkriti hipopituitarizam

- Ispitivanje prolaktinoma (PRL u 8, 11 i 13 h):
  - > 100 ug/ℓ (2100 mU/ℓ) ukazuje na tumorsku hipersekreciju.
  - <100 ug/ℓ može se naći u slučaju mikroadenoma.
- Ispitivanje akromegalije:
  - OGTT (75 gr): supresija STH na < 1 mU/ℓ isključuje akromegaliju.



Shema 1. Algoritam za ispitivanje i lečenje incidentaloma hipofize

- IGF-1: ako je u granicama normale verovatno se ne radi o aktivnoj akromegaliji.
- STH: ako je  $< 0.5 \text{ mU}/\ell$  u slučajnom uzorku isključuje akromegaliju.
- Ispitivanje Morbus Cushing:
  - Prekonoćni deksametazon test (1 mg p.o. u ponoć): kortizol  $< 140 \text{ nmol}/\ell$  u 8h, i
  - Slobodni kortizol u 24 h urinu:  $< 140 \text{ nmol}/\text{d}$ , isključuju Mb. Cushing
- Ispitivanje gonadotropnog adenoma:
  - TRH test: paradoksalni skok gonadotropina ili njihovih podjedinica u 50-75% bolesnika ukazuju na gonadotropni adenom.
  - 86% klinički nefunkcionalnih tumora su imunohistohemijski pozitivni na makar jednu glikoproteinsku hormonsku podjedinicu, 48% sekretuje  $\alpha$ -podjedinicu, 15% FSH, 5% LH.
- Ispitivanje TSH adenoma:
  - Hipertireoza sa „neadekvatnom TSH sekrecijom“: povišene vrednosti slobodnog  $T_4$  uz izostanak supresije TSH.
- Ispitivanje hipopituitarizma:
  - kortizol (8 i 16 h),  $T_4$ , TSH, FSH i LH, estradiol/testosteron: niska ili neadekvatno normalna vrednost tropnih hormona uz nisku vrednost ciljnih hormona.

#### Morfološko praćenje:

- Mikroincidentalomi: ponoviti NMR posle 1, 2 i 5 g.
- Makroincidentalomi: ponoviti NMR posle 6 meseci, 1, 2 i 5 g.

## OBRADA PACIJENTA SA SLUČAJNO NAĐENIM TUMORIMA ŠTITASTE ŽLEZDE

#### Klinička Prezentacija:

Incidentalomi štitaste žlezde su mali, ne-palpabilni tumori koji se slučajno otkrivaju morfološkim ispitivanjima (ultrazvučnim i/ili scintigrafskim, retko CT/NMR pregledom) ili histopatološkim pregledom (pri autopsiji ili tireoidektomiji), u naizgled normalnoj žlezdi ili žlezdi sa solitarnim nodusom. Ultrazvučnim pregledom se u 20-48% bolesnika sa solitarnim adenomom štitaste žlezde otkrivaju multipli nodusi. Incidentalomi štitaste žlezde su čest nalaz. Prevalenca incidentaloma štitaste žlezde zavisi od metode ispitivanja:

- Autopsija 49.5 - 57 %
- Ultrazvuk 19 - 67 %

Obično su manji od 1.5 cm i benigni, tako da uglavnom zahtevaju kliničko praćenje a retko radikalno hirurško lečenje.

#### Kliničko ispitivanje:

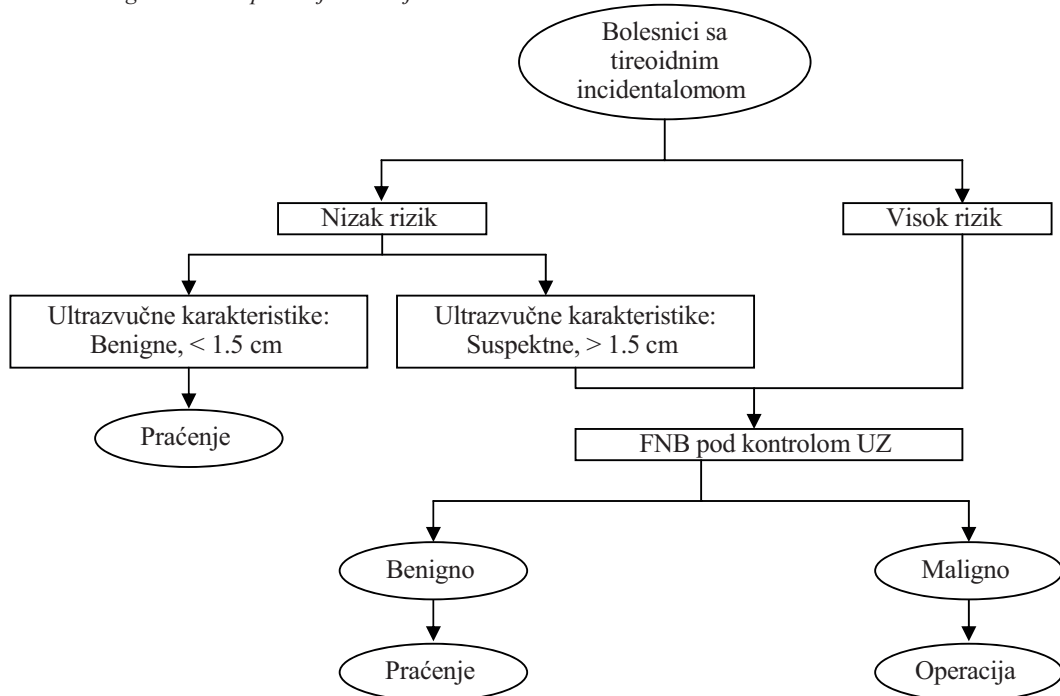
- Kliničko praćenje, odnosno klinički pregled jednom godišnje, u slučaju:
  - Negativne porodične anamneze za karcinom štitaste žlezde
  - Negativne lične anamneze za zračenje u predelu glave i vrata

- Biopsija tankom iglom (ako je potrebno pod kontrolom ultrazvuka) i dalje lečenje shodno rezultatu biopsije u slučaju:
  - Pozitivne porodične anamneze za karcinom štitaste žlezde
  - Pozitivne lične anamneze za zračenje u predelu glave i vrata (posebno u detinjstvu)
  - Ultrazvučnog nalaza koji pokazuje sumnju na malignitet:
    - Hipoehogenost nodusa u odnosu na ostatak žlezde
    - Inkompletni periferni halo
    - Nejasna granica nodusa
    - Mikrokalifikacije unutar nodusa

### Dijagnostički Postupci:

Biopsija tankom iglom

*Shema 2. Algoritam za ispitivanje i lečenje tireoidnih incidentaloma:*



## OBRADA PACIJENATA SA SLUČAJNO NAĐENIM TUMORIMA PARATIREOIDNIH ŽLEZDA

Procentualna zastupljenost asimptomatskog primarnog hiperparatiroizma se kreće između 0.9 i 2.1%. Iz tog razloga se kod svih pacijenata koji podležu operaciji strume savetuje merenje serumskog kalcijuma (korigovanog u odnosu na vrednost albumina u plazmi) i serumskog fosfora. U slučaju da ovi rezultati ukazuju na primarni hiperparatireoidizam treba sprovesti dalja ispitivanja u tom smislu.

# OBRADA PACIJENATA SA SLUČAJNO NAĐENIM TUMORIMA NADBUBREŽNIH ŽLEZDA

## **Klinička prezentacija:**

Termin incidentalom nadbubrega po definiciji je svaka adrenalna masa otkrivena neinvazivnom vizualizacionom tehnikom koja je sprovedena iz nekog drugog razloga.

Njihova prevalenca je oko 1% u opštoj populaciji, a raste sa godinama starosti dostižući 6% između pete i sedme decenije. Sreću se u oko 15% na autopsijskom materijalu. Najčešće su u pitanju benigni funkcionalno nemi adenomi kore nadbubrega. Prema učestalosti histopatološka dijagnoza incidentaloma je:

- adenom kore nadbubrega
- benigni feohromocitom
- maligni feohromocitom
- cistični limfangiom
- metastaza
- angiom
- ganglioneurinom
- mijelolipom
- hiperplazija
- hematom
- cista
- adrenokortikalni karcinom.

## **Kliničko ispitivanje i dijagnostički postupci:**

Kada se otkrije incidentalom nadbubrežne žlezde potrebno je ispitati:

1. hormonsku aktivnost
2. malignitet

## **Dijagnostički postupci su podeljeni u 3 grupe:**

1. hormonski testovi
2. vizualizacione tehnike (UZ, CT, MR, MIBG)
3. biopsija nadbubrega tankom iglom

## **Ispitivanje hormonske aktivnosti:**

- ispitivanje u smislu hiperkortizolemije tj. subkliničkog Kušinga:
  - povišen urinarni 24h kortizol
  - odsustvo diurnalnog ritma serumskog kortizola
  - izostanak supresije kortizola u prekonocnom deksametazonskom testu
  - nizak ACTH
  - izostanak odgovora ACTH na CRH test

Dijagnoza subkliničkog Kušinga se postavlja kada su bar dva testa njihove funkcije patološka.

- ispitivanje hiperaldosteronizma:
  - postojanje arterijske hipertenzije, kalijum i natrijum u serumu i urinu
  - plazma reninska aktivnost (PRA) i aldosteron u miru i naporu
 Vrednost odnosa aldosterona i PRA > 950 pmol/l je indikativna za hiperaldosteronizam. Normokalijemija i normotenzija ne isključuju hiperaldosteronizam.
- ispitivanje hiperandrogenizma (KAH i androgen sekretujući tumor):
  - povišen 17-OH progesteron
  - povišen ACTH
  - screening na CYP 21 mutaciju DNK leukocita
  - povišen testosteron (tj. povišen slobodni testosteron), DHEAS i androstenedion
  - supresija slobodnog testosterona na normalnu vrednost tokom deksametazonskog testa (4 × 0.5mg/dan tokom 4 dana)
- ispitivanje u hipersekrecije kateholamina:
  - povišeni kateholamini (A, NA, DA) u 3 uzorka 24h urina

### **Ispitivanje maligniteta:**

Adrenokortikalni karcinomi su retki, sa godišnjom incidencom 0.5 do 2 slučaja na milion stanovnika. Ne postoji specifičan tumor marker za dijagnozu malignog tumora nadbubrega. Međutim neki parametri mogu da ukažu na moguću malignu prirodu incidentaloma:

- promer tumora je direktno srazmeran verovatnoći da se radi o malignitetu. Tumori preko 4 cm su visoko suspekti na malignitet. Međutim poznato je da i tumori manji od 2.5 cm mogu biti maligni.
- visoka vrednost DHEAS, kao i nizak aldosteron zbog abnormalne sinteze aldosterona sa povećanjem vrednosti njegovih prekursora.
- pošto adenomi sadrže mast za razliku od karcinoma koji je nemaju, moguće je na osnovu gustine na CT snimku posumnjati na karcinom.

Metastaze u nadbubreg mogu dati: karcinomi pluća, dojke, kolona, bubrega, melanom i limfomi. One su obično bilateralne, nepravilnih kontura i nehomogene na CT snimku. Kada se sumnja na metastazu potrebno je uraditi biopsiju nadbubrega tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka ili CT.

Kod svih pacijenata treba odrediti: nivo Ca<sup>++</sup>, EKG, grafiju pluća i srca, grafiju lobanje, prolaktin, kalcitonin, perimetriju radi isključenja MEN sindroma. Osim toga treba odrediti vrednost holesterola, triglicerida, proteina, albumina, glikemije, i insulina u cilju dopune dijagnoze metaboličkog sindroma.

### **Specifični problemi vezani za incidentalome nadbubrega:**

- autoimune bolesti
- metabolički sindrom i insulinska rezistencija
- patogeneza incidentaloma nadbubrega i udruženost sa genetskim sindromima



Poznata je udruženost autoimunih bolesti kao što su skleroderma, sistemski lupus erythematosus, reumatoidni artritis, Kronova bolest i nekog maligniteta. Etiologija ove povezanosti nije poznata. Ovo je razlog što se kod osoba sa autoimunom bolešću kriterijum za operaciju adrenalnih tumora pomera i na veličinu manju od 3cm.

Mnogi pacijenti sa adrenalnim incidentalomom pokazuju različit stepen povećanja insulinske rezistencije čak i sa normalnim indeksom telesne mase. Smatra se da kod njih postoji veoma blaga hiperkortizolemija koja je razlog hiperinsulinemiji. Ako uz to postoji hiperlipidemija i povećanje arterijskog pritiska, možemo da govorimo o metaboličkom sindromu.

Udruženost genetskih sindroma sa adrenokortikalnim tumorima pomaže u rasvetljavanju molekularne osnove njihove tumorigeneze. U tom smislu su opisani sledeći genetski sindromi:

- Beckwith-Widemann (visceromegalija, makroglosija, neuroblastom ili hepatoblastom)
- Li-Fraumeni (familijarna predisponiranost za različite karcinome – dojka, mozak, leukemija)
- McCune-Albright (poliostotska fibrozna displazija, *café au lait* pigmentacije, prevremeni pubertet)
- Carney (pigmentovani čvorovi na koži, švanomi, miksom srca, akromegalija),
- multipla endokrina neoplazija - MEN I (hiperparatireoidizam, tumor pankreasa, tumor hipofize)

## LITERATURA

1. Aron DC, Howlett TA.: Pituitary incidentaloma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29 (1): 205-221.
2. Gicquel C, Bertherat J, Le Bouc Y, Bertagna X.: Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetic syndrome associated with adrenocortical neoplasm. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 2000; 29: 1-10
3. Burguera B, Gahrib H : Thyroid incidentaloma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29 (1): 187-203.
4. Denizot A, Dadoun F, Meyer-Dutour A, Alliot P, Argeme M.: Screening for primary hyperparathyroidism before thyroid surgery: A prospective study. *Surgery* 2002;131: 264-269.
5. Libe R, Dall Asta C, Barbetta L, Bacarelli A, Beck-Peccoz et al.: Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Europ J Endocrinol* 2002; 147: 489-494.
6. Nishikawa T, Saito M, Omura M.: Mini review: surgical indications for adrenal incidentaloma. *Biomed Pharmacoth* 2002; 56: 145-149.
7. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G. et al.: Adrenal Incidentaloma: A new cause of the Metabolic Syndrome? *J Endocrinol Clin Metab* 2002; 87: 998-1003.

### HIPONATRIJEMIJA

*Marina Nikolić-Đurović, Vesna Dimitrijević-Srećković, Tanja Miličić*

*Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, Beograd*

### HYPONATREMIA

*Marina Nikolić-Đurović, Vesna Dimitrijević-Srećković, Tanja Miličić*

*Institute for endocrinology, diabetes and metabolic disease, Clinical Centre of Serbia  
Dr Subotica 13, Belgrade, Serbia*

#### SAŽETAK

Hiponatremija je elektrolitni poremećaj koji se najčešće zapaža u kliničkoj praksi a prevalenca hiponatremije je najveća u gerijatrijskim bolničkim jedinicama gde dostiže i 20%. Hiponatremija je najčešće asimptomatska i blaga, subakutnog ili hroničnog toka. Klinička slika i znaci su obično nespecifični i uključuju letargiju, malaksalost i konfuziju. Hiponatremija se registruje u okviru jednog od tri klinička stanja. Hipovolemijska hiponatremija je povezana sa gubitkom volumena i viđa se u okviru protrahiranih povraćanja, dijareja ili ekscesivnog znojenja, posebno ako se nadoknada izgubljene tečnosti vrši samo pomoću vode. Hipervolemijska hiponatremija uključuje oboljenja praćena edemima koja se karakterišu paradoksalnom retencijom natrijuma i vode a registruje se u sklopu ciroze jetre, kongestivne srčane insuficijencije i nefrotskog sindroma. Normovolemijska hiponatremija postoji u okviru sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretičnog sindroma (SIADH), hipotireoze, glikokortikoidne insuficijencije, psihogene polidipsije i postoperativne hiponatremije. Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretičnog sindroma je najčešći uzrok euvolemijske hiponatremije, odgovoran za 14-40% hiponatremijskih stanja. SIADH je obično posledica prisustva sitnoćelijskog karcinoma bronha. Prvi korak u postavljanju dijagnoze hiponatremije je isključivanje postojanja pseudohiponatremije. Pseudohiponatremija nastaje kao posledica prisustva visoke koncentracije triglicerida ili osmotski aktivnih supstanci (npr. glukoze) u cirkulišućoj plazmi. Nakon potvrde o prisustvu hiponatremije, neophodno je preduzeti veći broj različitih diferencijalno dijagnostičkih postupaka u cilju rasvetljavanja etiologije ovog elektrolitnog poremećaja.

**Ključne reči:** hiponatremija, SIADH, pseudohiponatremija.

#### ABSTRACT

Hyponatremia is the most common frequent electrolyte problem observed in hospitalized patients. The prevalence of hyponatremia is high in geriatric hospital units and rises up to 20%. It is often mild to moderate in severity and subacute to chronic in its time course of development. Presenting symptoms and signs are often nonspecific and include lethargy, weakness and confusion. Hyponatremia typically occurs in one of three clinical settings. Hypovolemic hyponatremia is associated with volume contraction, and is seen with protracted vomiting, diarrhea, or excessive sweating, particularly when fluid losses are replenished with water alone. Hypervolemic hyponatremia includes those edematous disorders typified by paradoxical retention of sodium and water in the face of a total body excess of each, like cirrhosis hepatitis, congestive heart failure and nephrotic syndrome. Normovolemic hyponatremia includes the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hypothyroidism, glucocorticoid insufficiency, psychogenic polydipsia and postoperative hyponatremia. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion is the commonest cause of euvolemic hyponatremia, accounting for 14-40% of cases of hyponatremia. Tumor related SIADH is the most common, particularly small cell carcinoma of the bronchus. The first step in making diagnosis is to exclude the presence of pseudohyponatremia. The latter results from high circulating concentration of triglycerides or osmotically active solutes (eg. glucose) in circulating plasma. Assuming that the presence of hyponatremia is confirmed, an attempt to examine the different diagnostic possibilities should be initiated.

**Key words:** hyponatremia, SIADH, pseudohyponatremia.

## SKRAĆENICE

ACTH – adrenokortikotropni hormon  
ADH – antidiuretski hormon

ECT – ekstracelularna tečnost  
SIADH – sindrom neadekvatne sekrecije ADH

Hiponatremija se definiše kao stanje pri kojem je nivo natrijuma u plazmi manji od 135 mmol/l. Ovakav elektrolitni poremećaj je najčešći u kliničkoj praksi i može se registrovati u 15-22% hospitalizovanih pacijenata, obično je asimptomatski, blag, subakutnog ili hroničnog toka, a vrlo retko se registruje nivo natrijuma ispod 115 mmol/l.

### Klinička prezentacija

- Zavisi od uzroka, brzine, stepena razvoja hiponatremije i starosti pacijenta. Simptomi se registruju pri nivou natrijuma manjem od 115 mmol/l ili ranije ako je pad natrijuma brži, naročito u starijih pacijenata. Vrednost natrijuma u plazmi od 100 mmol/l je inkompatibilna sa životom.
- Simptomatologija je neurološka i obuhvata konfuziju, glavobolju, mučninu i povraćanje, koji mogu progredirati u epileptičke napade, stupor i komu.
- Fizikalni nalaz zavisi od ekstracelularnog volumnog statusa: u hipovolemijskoj formi registruju se edem i ascites, u hipovolemijskoj tahikardija i posturalna hipotenzija dok u normovolemijskoj formi višak vode nije klinički vidljiv.

### Patogeneza hiponatremije

Prisustvo značajne hiponatremije i hipoosmolalnosti uvek ukazuje na relativni višak vode u odnosu na natrijum i druge ekstracelularne elemente. S obzirom da voda slobodno cirkuliše između ekstra i intracelularnog volumena, hiponatremija generalno ukazuje na relativni višak vode u odnosu na totalne telesne tečnosti. Postoje dva mehanizma preko kojih se to ostvaruje: postojanjem deficita natrijuma većeg od deficita vode ili efektom dilucije zbog povećanja totalne telesne vode.

### Deficit natrijuma

Deficit natrijuma može biti posledica gubitka ovog elementa preko bubrega ili van-bubrežnim putevima. Stanja praćena deficitom natrijuma prikazana su u Tabeli 1.

*Tabela 1. Uzroci hiponatremija*

<b>Deficit soli</b>	
1.	Bubrežni gubitak soli
	Diuretska terapija
	Osmotska diureza (glukoza, manitol)
	Mineralokortikoidni deficit
	Nefropatija sa gubitkom soli (policistični bubrezi, tubulointersticijalni nefritis, faza oporavka nakon akutne tubularne nekroze ili bilateralne opstrukcije uretera)
	Cerebralni gubitak soli

Nastavak **Tabele 1.** na strani 212

2.	Vanbubrežni gubitak soli		
	Krvarenje		
	Gubici preko kože zbog znojenja, opekotina		
	Gubici preko gastrointestinalnog trakta (povraćanje, dijareja, pankreatitis, intestinalna opstrukcija)		
<b>Dilucioni mehanizam</b>			
Poremećaj ekskrecije vode preko bubrega			
1.	Povećana proksimalna reapsorpcija	2.	Smanjena distalna dilucija
	Kongestivna srčana insuficijencija		SIADH
	Ciroza		Glukokortikoidni deficit
	Nefrotski sindrom	3.	Ekcesivno unošenje vode
	Hipotireoidizam		Primarna polidipsija

### Višak vode

Oboljenja u okviru kojih se registruje hiponatremija nastala kao posledica viška vode prikazana su u Tabeli 1. Teoretski, ovakav elektrolitni poremećaj nastaje zbog poremećene eliminacije slobodne vode preko bubrega ili ekscesivnog unošenja vode. Ipak, ekscesivno unošenje vode je retko uzrok hiponatremije jer zdravi bubrezi imaju zadovoljavajući dilucioni kapacitet koji dozvoljava izlučivanje 20-30 litara slobodne vode dnevno. U tom smislu, diluciona hiponatremija obično ukazuje na abnormalnosti u ekskreciji slobodne vode preko bubrega u okviru proksimalnog ili distalnog tubula. Poremećaji koji uzrokuju pad stepena glomerulske filtracije bez gubitka ekstracelularne tečnosti (ECT) vezani su za bolesti praćene edemima i sekundarnim hiperaldosteronizmom. Ovakva stanja karakteriše povećana apsorpcija i natrijuma i vode u proksimalnom tubulu pa će tada eliminacija slobodne vode biti ograničena zbog smanjenog dospevanja tubularne tečnosti do distalnog nefrona.

### Klasifikacija hiponatremija

1. Hipovolemijska
2. Hipervolemijska
3. Normovolemijska

#### Hipovolemijska hiponatremija (smanjenje volumena ECT)

U hipovolemijskoj hiponatremiji prisutno je smanjenje volumena ekstracelularne tečnosti. Niske vrednosti natrijuma u urinu sugerišu postojanje vanbubrežnih uzroka gubitka natrijuma. Ako je natrijum u urinu visok, neophodno je razmotriti renalne uzroke deficita natrijuma, a najčešći je primena diuretske terapije. Takođe, treba razmotriti adrenalnu insuficijenciju, koja je asocirana i sa hiperkalijemijom, niskom vrednošću bikarbonata i povišenom vrednošću uree u plazmi.

#### Hipervolemijska hiponatremija (povećan volumen ECT)

Hiponatremija u ovom slučaju ukazuje na postojanje deplecije intravaskularnog volumena. Zbog sekundarnog hiperaldosteronizma, koncentracija urinarnog natrijuma je niska, ukoliko pacijent nije bio na terapiji diureticima ili ima osmotsku diurezu (zbog poliurije

izazvane glikozurijom). Postoji neosmotska stimulacija za produkciju ADH, sa posledičnim zadržavanjem vode. Ovaj patogenetski mehanizam postoji u sklopu ciroze jetre, nefrotskog sindroma i kongestivne srčane insuficijencije.

### **Euvolemijska hiponatremija**

U okviru ovog poremećaja naročito je značajno određivanje koncentracije urinarnog natrijuma. Niska vrednost urinarnog natrijuma ukazuje na postojanje hipoosmolanosti sekundarno zbog gubitka ECT, sa posledičnom nadoknadom volumena vodom ili drugim hipotoničnim tečnostima.

Visoka vrednost koncentracije urinarnog natrijuma u euvolemijskoj hiponatremiji obično ukazuje na dilucioni hipoosmolalitet vezan za distalni tubul, što se opisuje u sindromu neadekvatne sekrecije ADH (SIADH). Deficit glukokortikoida može verno oponašati SIADH jer uzrokuje povećanje nivoa ADH (zbog deplecije ECT) uz istovremeni direktni efekat na distalni nefron, radi prevencije maksimalne dilucije urina čak i u uslovima nedostatka ADH.

### **Sindrom neadekvatne antidiureze (SIADH)**

To je najčešći uzrok euvolemijske hiponatremije, a registruje se u oko 14-40% hiponatremijskih stanja. SIADH se klinički prezentuje euvolemijskom hiponatremijom jer se povećana količina vode distribuira u svim odeljcima

### **Etiologija SIADH**

Veliki broj poremećaja može biti povezan sa SIADH, a prikazani su na Tabeli 2.

*Tabela 2. Etiologija SIADH*

<b>Neoplazme</b>	<b>Poremećaji CNS-a</b>	<b>Lekovi: stimulatori sekrecije ADH</b>
Mikrocelularni karcinom bronha	Tumori	Nikotin
	Apscesi mozga	Fenotijazini
Mezoteliom	Subduralni hematomi	Triciklični antidepresivi
Timom, sarkom	Encefalitis	Vinkristin, vinblastin
Hoćkinov limfom, leukemija	SLE	Narkotici
Karcinom pankreasa, bešike ili prostate	Guillain-Barre sindrom	Nepoznati mehanizmi
	Lezije kičmene moždine	Hlorpropamid
		Kolhicin
		Ciklofosfamid
<b>Metabolički</b>	Povreda glave	Karbamazepin
Hipotireoza	Presek stalka hipofize	<b>Bolesti pluća</b>
Akutna intermitentna porfirija	Psihoze	Tuberkuloza
Deficit glukokortikoida		Pneumonija
		Apsces pluća, empijem pleure
		Astma
		Pneumotoraks
<b>Idiopatski</b>		Ventilacija sa pozitivnim pritiskom

SIADH vezan za postojanje tumora je najčešće posledica prisustva mikrocelularnog karcinoma pluća. Tumor može biti malih dimenzija pa su u neobjašnjenim slučajevima SIADH neophodna detaljna ispitivanja vezana za ovaj tumor, uključujući citologiju sputuma, kompjuterizovanu tomografiju i bronhoskopiju, čak i u slučaju da je rendgenografija grudnog koša normalna.

Tumori centralnog nervnog sistema predstavljaju sledeću najčešću grupu poremećaja vezanih za SIADH. Poznato je da postoje dugi i polisinaptički putevi između moždanih kardiovaskularnih centara (inhibitornog karaktera), osmoreceptora (stimulatornog karaktera) i magnocelularnih neurona koji sintetišu ADH, tako da različiti intrakranijalni patološki procesi mogu prekinuti ove veze, što za posledicu ima neadekvatnu sekreciju ADH. Takođe, dejstvo pojedinih grupa lekova može dovesti do pojave SIADH. Hlorpropamid ima istovremeno stimulatorni efekat na posteriorni režanj hipofize i direktan efekat na bubreg. Najzad, važno je istaći da je jedan od najpotentnijih bioaktivnih stimulatora sekrecije ADH – mučnina, i kada je hronična, retko povezana sa hiponatremijom. Ovo je najverovatnije posledica činjenice da pacijenti tada izbegavaju da unose tečnost. Ipak, agresivna parenteralna nadoknada tečnosti u pacijenata sa osećajem mučnine može dovesti do značajne hiponatremije, naročito nakon primenjene hemoterapije.

#### **Kriterijumi za dijagnozu SIADH:**

- Hiponatremija i hipotona plazma (osmolalnost < 270 mOsm/kg)
- Neadekvatna urinarna osmolalnost > 100 mOsm/kg
- Ekscesivni renalni gubitak natrijuma (> 20 mmol/ℓ, često > 50 mmol/ℓ)
- Odsustvo kliničkih znakova hipovolemije ili volumnog opterećenja
- Normalna renalna, adrenalna i tireoidna funkcija
- Restrikcija tečnosti može redukovati gubitak soli

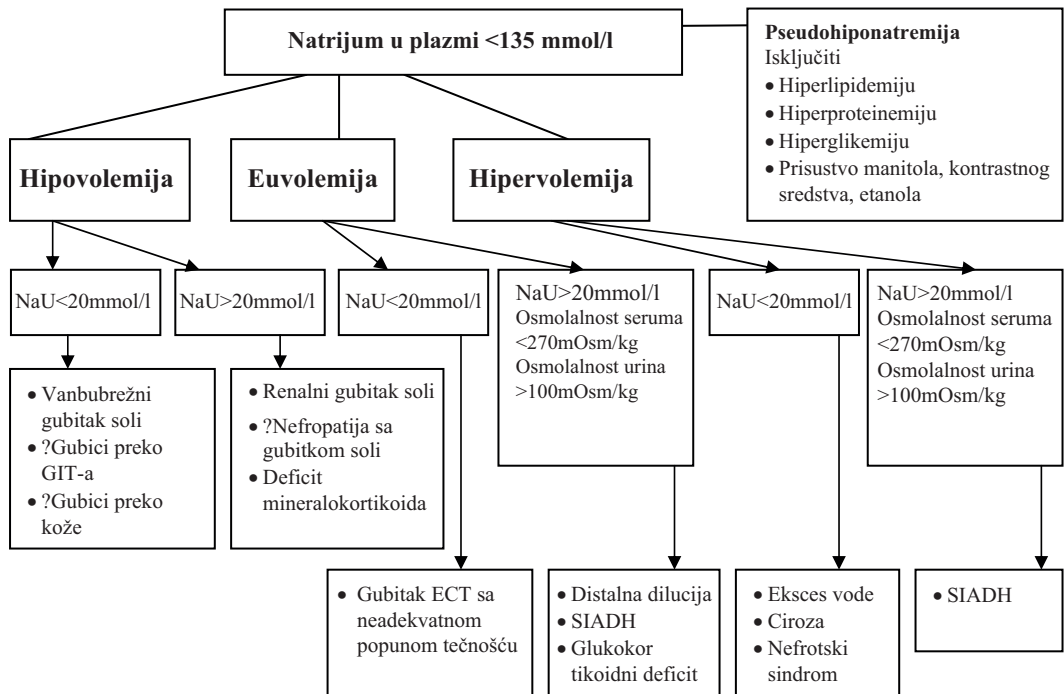
## **ALGORITAM ZA KLINIČKO ISPITIVANJE**

### **Hiponatremija (prikazano na shemi)**

1. Anamnestički podaci
  - Posebnu pažnju obratiti na upotrebu medikamenata (diuretici)
2. Fizikalni pregled
  - Značajno je prisustvo edema i ascitesa, znakova dehidracije poput posturalne hipotenzije, tahikardije i smanjenja turgora tkiva.
  - Pozitivan neurološki nalaz za bolesti centralnog nervnog sistema ili auskultatorni za bolesti pluća
3. Biohemijske analize
  - Odrediti natrijum u plazmi. Normalne vrednosti: 136-145 mmol/ℓ.
  - Odrediti natrijum u 24h urinu. Normalne vrednosti: 100-260 mmol/dan (varira zavisno od unosa)
  - Odrediti efektivnu osmolalnost i/ili direktno izmeriti osmolalnost plazme i osmolalnost urina. Normalna vrednost osmolalnosti plazme: 285-295 mosmol/kg vode u serumu. Normalna vrednost osmolalnosti urina: 300-900 mosmol/kg.

- Isključiti pseudohiponatremiju koja može nastati u dve situacije. Prva je uzrokovana značajnim povećanjem nivoa lipida ili proteina u plazmi. Druga situacija nastaje kada visoke koncentracije drugih značajnih elemenata (sem natrijuma) prisutnih u ECT uzrokuju relativno sniženje natrijuma u plazmi, uprkos nepromenjenoj efektivnoj osmolalnosti ECT, kao u slučaju hiperglikemijskih stanja. U tom slučaju je neophodna korekcija izmerenog natrijuma u plazmi za oko 1,5 mmol/l za svakih 5 mmol/l porasta glikemije iznad normalnog nivoa. Ovo pravilo se ne primenjuje u situacijama kada postoje velike količine elemenata čija koncentracija nije izmerena kao što su manitol, kontrast za radiografiju, etanol itd. U tom slučaju, najbolje je direktno merenje plazma osmolalnosti; ipak i tada merenje ne mora pokazati pravi efektivni osmolalitet jer u slučaju etanola, neizmereni element prolazi slobodno kroz ćeliju. Ako je izračunata efektivna osmolalnost plazme ( $P_{osm} (mosmkg^{-1} H_2O = 2xNa^+) (mmol/l) + glikemija (mmol/l)$ ) manja od 275 mosmkg<sup>-1</sup>, prisutna je značajna hipoosmolalnost. Izostanak značajnog neslaganja između izmerene totalne plazma osmolalnosti i izračunate efektivne plazma osmolalnosti potvrđuje prisustvo značajne hiponatremije.
- Druge analize ako je indikovano: nivo plazma elektrolita, ureje, glukoze, kreatinina, transaminaza, tireoidnih hormona, kortizola, ACTH (ako je potrebno uraditi i kratki Synacten-ski test).

*Shema 1. Prikaz algoritma za hiponatremije*



**LITERATURA:**

1. Bouloux P.M.: Investigation of hyponatraemia. In Diagnostic Tests in Endocrinology and Diabetes, 1st Ed, London, Chapman&Hall Medical, 1994, p 295
2. Turner H.E. Hyponatraemia In Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes. 1 st Ed, London, New York, Oxford University Press, 2002., p 238
3. Gardner D.G., Greenspan F.S. Hyponatremia. In Basic&Clinical Endocrinology, 6 th Edition, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001., p 839-41.



## UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3,5“ (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

**Sažetak** na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

**Literatura** se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

#### **Članci u časopisima:**

##### **Originalni rad:**

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

##### **Editorial:**

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

##### **Volumen sa suplementom:**

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

##### **Sveska sa suplementom:**

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

##### **Sažetak u časopisu:**

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

##### **Knjige i druge monografije:**

##### **Jedan ili više autora:**

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

***Poglavlje u knjizi:***

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

***Rad u zborniku radova:***

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

***Disertacije i teze:***

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2  
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA  
Volumen 4, Broj 2  
Jun 2004.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji