

Endokrini uzroci hipertenzije

Šangulin, Morana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:315784>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Morana Šangulin

ENDOKRINI UZROCI HIPERTENZIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Morana Šangulin

ENDOKRINI UZROCI HIPERTENZIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: Doc.dr.sc.Sanja Klobučar Majanović, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži _____ stranica, _____ slika, _____ tablica, _____ literaturnih
navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. Sanji Klobučar Majanović na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji, posebno teti i baki te dečku Arijanu na pruženoj podršci i ljubavi tijekom studiranja.

*Mojim roditeljima,
koji su dali za mene sve što imaju i više.*

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 2 |
| 2. Svrha rada | 5 |
| 3. Sekundarna hipertenzija..... | 6 |
| 4. Primarni aldosteronizam | 7 |
| 4.1. Klinička slika..... | 8 |
| 4.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane primarnim aldosteronizmom | 8 |
| 4.3. Dijagnoza | 10 |
| 4.4. Liječenje..... | 11 |
| 5. Cushingov sindrom | 13 |
| 5.1. Klinička slika..... | 14 |
| 5.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane Cushingovim sindromom..... | 16 |
| 5.3. Dijagnoza | 17 |
| 5.4. Liječenje..... | 18 |
| 6. Feokromocitom | 19 |
| 6.1. Klinička slika..... | 19 |
| 6.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane feokromocitomom | 21 |
| 6.3. Dijagnoza | 21 |
| 6.4. Liječenje..... | 22 |
| 7. Akromegalija | 23 |
| 7.1. Klinička slika..... | 23 |
| 7.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane akromegalijom..... | 25 |
| 7.3. Dijagnoza | 26 |
| 7.4. Liječenje..... | 27 |
| 8. Rasprava..... | 28 |
| 9. Zaključci..... | 30 |
| 10. Sažetak..... | 31 |
| 11. Summary..... | 33 |
| 12. Literatura | 35 |
| 13. Životopis | 38 |

Popis skraćenica i akronima

- AH - arterijska hipertenzija
- NSAR - nesteroidni antireumatici
- PA - primarni aldosteronizam
- CS - Cushingov sindrom
- ACTH - adrenokortikotropni hormon
- IGF - engl. *insulin like growth factor* - inzulinu sličan čimbenik rasta
- HR - hormon rasta
- GHRH - engl. *growth hormone releasing hormone* - hormon koji oslobađa hormon rasta
- MR - magnetna rezonanca
- CT - kompjutorizirana tomografija
- NO - engl. *nitric oxide* - dušični oksid
- MEN - multipla endokrina neoplazija

1. Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je trajno povišenje sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka u vrijednosti većoj od 140/90 mmHg (1). U svijetu 15-37% odraslog stanovništva ima hipertenziju, dok se prevalencija hipertenzije u osoba starijih od 60 godina kreće oko 50% (2). U Republici Hrvatskoj, prema rezultatima studije "Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH)", prevalencija arterijske hipertenzije iznosi 37,5%, što je u skladu s objavljenim podacima u drugim europskim zemljama (3). Arterijska hipertenzija najveći je javnozdravstveni problem na svijetu, kako u razvijenim tako i u nerazvijenim zemljama. AH najčešći je razlog posjete odrasle osobe liječniku. Prema izvještaju Svjetske Zdravstvene Organizacije arterijska hipertenzija je glavni kardiovaskularni i cerebrovaskularni čimbenik rizika te vodeći čimbenik smrtnosti u svijetu (4).

Tablica 1. Klasifikacija krvnog tlaka

(Izvor: ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34 (28): 2159–2219)

| Kategorija | Sistolički arterijski tlak (mm/Hg) | | Dijastolički arterijski tlak (mm/Hg) |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------|--------------------------------------|
| Optimalan | < 120 | i | < 80 |
| Normalan | 120 - 129 | i / ili | 80 - 84 |
| Visoko normalan | 130 - 139 | i / ili | 85 - 89 |
| Hipertenzija -stupanj 1 | 140 - 159 | i / ili | 90 - 99 |
| Hipertenzija -stupanj 2 | 160 - 179 | i / ili | 100 - 109 |
| Hipertenzija -stupanj 3 | ≥ 180 | i / ili | ≥ 110 |
| Izolirana sistolička hipertenzija | ≥ 140 | i | < 90 |

Arterijsku hipertenziju prema uzroku možemo podijeliti na primarnu (esencijalnu, idiopatsku), koja je nepoznatog uzroka i sekundarnu. Većina pacijenata s hipertenzijom, njih 80–95% boluje od primarne hipertenzije, dok je uzrok visokog krvnog tlaka moguće utvrditi u samo 5-20% hipertoničara (5). Kao mogući uzroci sekundarne hipertenzije navode se bolesti bubrežnog parenhima – renoparenhimna hipertenzija (npr. kronični glomerulonefritis ili pijelonefritis, policistična bolest bubrega, bolesti vezivnog tkiva, opstruktivna uropatija) te bolesti krvnih žila bubrega – renovaskularna hipertenzija. Neke bolesti srca i aorte (npr. koarktacija aorte) uzrokuju arterijsku hipertenziju. Sekundarna hipertenzija nerijetko je posljedica prekomjernog konzumiranja alkohola i uporabe oralnih kontraceptiva. Također, simpatomimetici, kortikosteroidi i kokain doprinose povišenju krvnog tlaka.

Među endokrine uzroke hipertenzije ubrajaju se različita endokrinološka stanja i bolesti u kojima se kao jedan od simptoma javlja povišeni arterijski tlak. Najčešći endokrini uzroci hipertenzije su adrenalnog podrijetla: primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom i feokromocitom. Postoje i drugi oblici endokrinih hipertenzija, no oni su vrlo rijetki.

Neliječena ili loše kontrolirana hipertenzija oštećuje krvne žile i organe. Najveći dio komplikacija zbog povišenog krvnog tlaka nastaje u radno sposobne populacije (od 45 do 69 godine). Visoki tlak uzrokuje otvrdnuće i zadebljanje arterija (aterosklerozu) što može dovesti do moždanog i srčanog udara. Povišeni krvni tlak odgovoran je za 54% cerebrovaskularnih incidenata i 47% ishemijske bolesti srca (3).

Svojim djelovanjem na krvne žile AH može uzrokovati i perifernu arterijsku bolest, rupturu aneurizme aorte, cerebralno krvarenje, kronično zatajanje bubrega i oštećenje vida. Zbog povećanog tlaka protiv kojeg mora izbacivati krv, srce s vremenom hipertrofira te može doći do zatajivanja. Nekontrolirana hipertenzija također može utjecati i na sposobnost razmišljanja i pamćenja.

Kontrola arterijske hipertenzije tj. postizanje ciljne vrijednosti krvnog tlaka ispod 140/90 mm/Hg postiže se u samo 19,4% pacijenata u Hrvatskoj (3). Uzroci loše kontrole su nesuradljivost pacijenta i neredovito uzimanje terapije, liječnička inercija i sl. Nemogućnost dostizanja ciljne vrijednosti krvnog tlaka treba pobuditi sumnju na sekundarnu hipertenziju.

Arterijska hipertenzija jedan je od najvažnijih preventabilnih uzroka prijevremenog umiranja stoga je rano prepoznavanje i liječenje iznimno važno.

2. Svrha rada

Svrha rada je sistematično prikazati bolesti endokrinog sustava koje se manifestiraju povišenim krvnim tlakom te time svrstavaju u skupinu sekundarnih hipertenzija. Kroz patofiziološki mehanizam u podlozi nastanka hipertenzije, kliničku sliku, dijagnostički postupak i najnovije smjernice u liječenju navedeni su najčešći endokrini uzroci hipertenzije.

Posebno je naglašena važnost ranog prepoznavanja i pravovremenog liječenja ovih poremećaja.

3. Sekundarna hipertenzija

Postoji nekoliko karakteristika visokog tlaka koje same ili u kombinaciji ukazuju da pacijent boluje od sekundarne hipertenzije. Prvo je ozbiljna ili rezistentna hipertenzija. Rezistentna hipertenzija je ona koja perzistira unatoč adekvatnoj terapiji koja se sastoji od tri antihipertenzivna lijeka različitih skupina, od kojih je jedan diuretik. Sljedeći znak je akutni porast tlaka u osoba koje su do tada bile normotenzivne, zatim pojava hipertenzije u osoba mlađih od 30 godina bez pozitivne obiteljske anamneze i faktora rizika te pojava hipertenzije prije puberteta. Na sekundarnu hipertenziju također valja posumnjati i kod ubrzane ili maligne hipertenzije sa znacima oštećenja organa kao što su akutno zatajenje bubrega, srca, krvarenje i edem retine i sl (6).

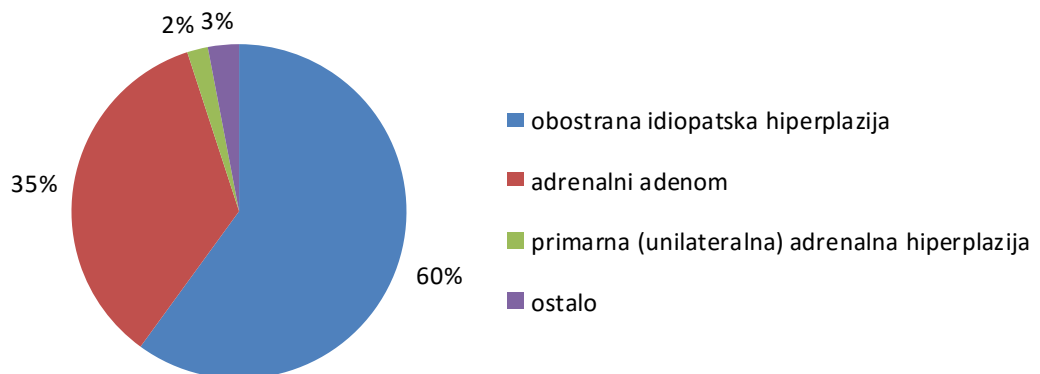
U Tablici 2. prikazana je podjela sekundarne hipertenzije. U narednim poglavljima bit će obrađeni najvažniji endokrini uzroci hipertenzije. Oni su vrlo rijetki, a među njima najčešće se javlja primarni hiperaldosteronizam (7).

Tablica 2. Podjela sekundarne hipertenzije

| RENALNA | ENDOKRINA | DRUGO |
|--|---|---|
| - renoparenhimna hipertenzija - renovaskularna hipertenzija | - primarni hiperaldosteronizam - feokromocitom - Cushingov sindrom - hipo/hipertireoidizam - primarni hiperparatireoidizam - akromegalija - pretilost, inzulinska rezistencija - kongenitalna adrenalna hiperplazija | - koarktacija aorte - lijekovi (oralni kontraceptivi, NSAR, kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina) - stimulansi (kokain, alkohol) - anemija - trudnoća (pre/eklampsija) - neurogena (tumor mozga, sindrom apneje u snu) |

4. Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam (PA) ili Connov sindrom skupina je poremećaja karakterizirana visokom, djelomično autonomnom sekrecijom aldosterona. Primarni aldosteronizam je ujedno i najčešći oblik endokrine hipertenzije s prevalencijom 5-13% u hipertoničara (8). Porastom stupnja hipertenzije, raste i prevalencija ove bolesti, pa tako iznosi 17-20% u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom (8,9). Prevalencija je mnogo veća no što se ranije mislilo, uzimajući u obzir činjenicu da pacijenti mogu imati normalnu razinu kalija u serumu, što je nekada bio isključni dijagnostički kriterij (10). Bolest se najčešće javlja između 30. i 60. godine života (11). Najčešći uzrok PA je obostrana idiopatska hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde s učestalošću 60%, zatim adrenalni adenom koji luči aldosteron te primarna (unilateralna) adrenalna hiperplazija. Od ostalih uzroka navode se karcinom kore nadbubrežne žlijezde koji luči aldosteron, obiteljski hiperaldosteronizam te paraneoplastični hiperaldosteronizam (12).



Slika 1. Uzroci primarnog aldosteronizma

(Izvor: Young W F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2007; 66: 607–618)

4.1. Klinička slika

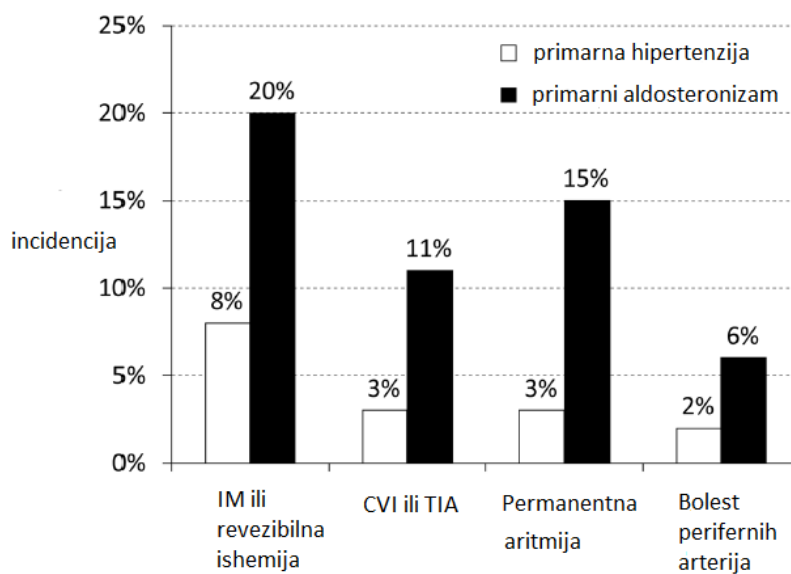
Aldosteron je mineralokortikoid koji sudjeluje u regulaciji ravnoteže vode i elektrolita. Hipersekrecija aldosterona, neovisna o volumenu plazme, tlaku i razini natrija izaziva neravnotežu elektrolita, a samim time i karakterističnu kliničku sliku. Suvišak aldosterona izaziva reapsorpciju natrija te sekreciju kalija u bubrezima. Prolongirana sekrecija kalija rezultirat će hipokalijemijom, koja se očituje slabošću i grčevima mišića, palpitacijama, glavoboljom, iscrpljenošću te poliurijom i polidipsijom. Poliurija i nokturija rezultat su poremećaja koncentriranja mokraće u bubregu. Novija istraživanja pokazuju učestalost hipokalijemije između 9-37% u osoba s PA (11). Hipertenzija uzrokovana hipernatrijemijom i ekspanzijom izvanstaničnog volumena varira od lakše do srednje teške. Često ne reagira na uobičajenu antihipertenzivnu terapiju, no poznati su i slučajevi normotenzivnih pacijenata. Također se javlja i metabolička alkalozna, uzrokovana retencijom bikarbonatnih iona te sekrecijom vodikovih iona. Usprkos hipernatrijemiji, ne javljaju se edemi zbog tzv. bijega mineralokortikoida.

4.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane primarnim

aldosteronizmom

Hipersekrecija aldosterona izaziva hipertenziju kombinacijom različitih mehanizama i djelovanjem na više organskih sustava poput krvnih žila, bubrega, endokrinog te središnjeg živčanog sustava. Aldosteron podiže tlak djelovanjem na distalne tubule i sabirne kanaliće bubrega tako što izaziva retenciju natrija i vode, a shodno tome i porast intravaskularnog volumena. Aldosteron povećava rizik kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata, neovisno o samoj hipertenziji te je

učestalost istih veća u neliječenih pacijenata s PA, no u onih s primarnom hipertenzijom. Uzrokuje vaskularnu i perivaskularnu upalu, fibrozu, dijastoličku disfunkciju i hipertrofiju lijeve klijetke srca koja je također češća, no u primarne hipertenzije. Weiner i sur. su u istraživanju na 323 pacijenta s primarnom hipertenzijom te 54 pacijenta s primarnim aldosteronizmom dokazali statistički značajno veći broj kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s PA (13) (Slika 2.). Svojim djelovanjem aldosteron onemogućava fiziološku vazodilataciju te prevladava vazokonstriktorski učinak na krvne žile. Uzrokuje zadebljanje intime i medije arterijske stijenke te povećanje krutosti krvnih žila. Metabolički sindrom također je češći u bolesnika s PA, nego onih s esencijalnom hipertenzijom (8,9,13).



Slika 2. Rizik kardiovaskularnog incidenta u pacijenata s neprepoznatim primarnim aldosteronizmom

IM- infarkt miokarda, CVI- cerebrovaskularni inzult, TIA-tranzitorna ishemijska ataka. (Modificirano prema: Weiner I.D. Endocrine and Hypertensive Disorders of Potassium Regulation:Primary Aldosteronism. Semin Nephrol. 2013; 33(3): 265–276)

4.3. Dijagnoza

Sumnju na primarni aldosteronizam treba postaviti kod pacijenata s umjerenom ili teškom hipertenzijom, rezistentnom hipertenzijom koja ne reagira na terapiju s tri antihipertenziva, te u onih s hipokalijemijom, incidentalomom nadbubrežne žlijezde te pozitivnom obiteljskom anamnezom. (Tablica 3.)

Tablica 3. Skupine bolesnika s visokom prevalencijom primarnog aldosteronizma

(Modificirano prema: Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE i sur. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9):3266-81.)

| Skupina | Prevalencija |
|--|--|
| Umjereni i teška hipertenzija | Stupanj 1 (140-159/90-99): 2% Stupanj 2 (160-179/100-109): 8% Stupanj 3 (>180/>110): 13% |
| Rezistentna hipertenzija (AH >140/>90 koja ne reagira na medikamentu terapiju s tri antihipertenziva) | 17%-23% |
| Hipertenzivni pacijenti s hipokalijemijom (inducirana diureticima ili spontana) | Nije poznata specifična prevalencija, no učestalost je veća |
| Hipertenzivni pacijent s incidentalomom nadbubrežne žlijezde | 1,1%-10% |

Prema smjernicama metoda probira je mjerenje plazmatskog omjera aldosteron/renin, budući da je u bolesnika s PA koncentracija aldosterona povišena, a renina snižena (11). Većina autora kao graničnu vrijednost omjera aldosteron/reninska aktivnost plazme uzima 20-40 ng/dl / ng/ml/h (14). Pacijente s pozitivnim rezultatom treba dalje testirati jednim od četiri specifična potvrdna testa.

Potvrđni testovi su oralni test opterećenja solju i test intravenskom fiziološkom otopinom kojima se dokazuje nesupresibilnost lučenja aldosterona tijekom ekspanzije volumena. Autonomnost visokih plazmatskih razina aldosterona može se dokazati i testovima supresije fludrokortizonom i kaptoprilom (11,12,15). Nakon potvrđne dijagnoze aldosteronizma, potrebno je ustanoviti morfološki supstrat slikovnom pretragom, najčešće CT ili MR dijagnostikom. Za razlikovanje unilateralne ili bilateralne adrenalne patologije izvodi se kateterizacija adrenalnih vena s određivanjem koncentracija aldosterona i kortizola što dalje usmjerava terapijski postupak.

4.4. Liječenje

Ciljevi liječenja PA su prevencija morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih hipertenzijom, hipokalijemijom i kardiovaskularnom patologijom.

Prema smjernicama preporuka za liječenje unilateralnog PA (adrenalni adenom, unilateralna adrenalna hiperplazija) je laparoskopska ekstirpacija adenoma ili žlijezde. Hipertenzija se smatra izliječenom u oko 50% pacijenata s adenomom čiji se krvni tlak normalizira 1-6 mjeseci nakon operacije (11). Razlozi perzistirajuće hipertenzije nakon adenomektomije su: starija dob, povišene vrijednosti kreatinina, trajanje hipertenzije, preoperativno uzimanje dva ili više antihipertenziva te primarna hipertenzija kao takva (12).

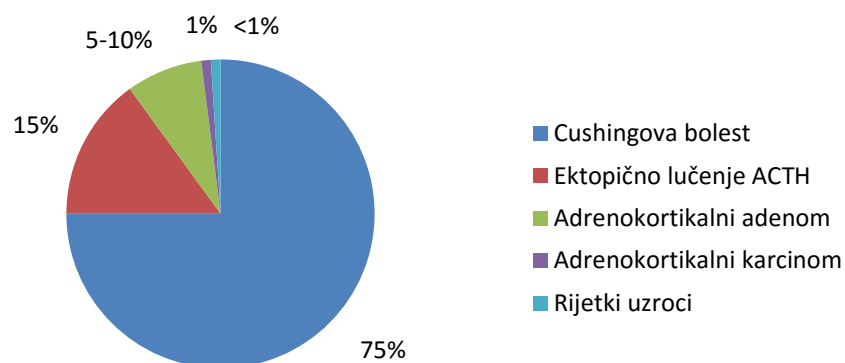
U pacijenata s PA uzrokovanim bilateralnom bolešću, preporuča se medikamentozna terapija u kojoj je prvi lijek izbora spirinolakton (antagonist mineralokortikoidnih receptora). U početku se daje u dozi od 300 mg na dan, a u dozi održavanja oko 100 mg dnevno (16). Spirinolakton djeluje i antiandrogeno, dovodi do nuspojava poput

ginekomastije i gubitka libida, stoga se može zamijeniti eplerenonom koji nema ovih neželjenih reakcija, međutim manje je potentan lijek (11,15).

5. Cushingov sindrom

Pod pojmom Cushingov sindrom (CS) podrazumijevamo širok spektar simptoma nastalih kao posljedica izloženosti organizma povišenim razinama kortizola u krvi. Kortizol ima najvažniju ulogu u većini poremećaja pri ovom sindromu, no povećano lučenje androgena također može imati važne učinke. Incidencija CS u Europi iznosi 2-3 slučaja na 1 000 000 stanovnika (17).

Uzroci Cushingova sindroma dijele se na ACTH ovisne i ACTH neovisne. ACTH ovisni su češći (90%), a među njima dominira Cushingova bolest tj. pituitarni adenom koji luči ACTH (75%). Cushingova bolest javlja se češće u žena i to u dobi od 25-45 godina (18). Ektopično lučenje ACTH javlja se u sklopu paraneoplastičnog sindroma primjerice kod mikrocelularnog karcinoma pluća ili karcinoida. ACTH neovisni čine ukupno 10% slučajeva, a najčešći uzrok je adrenokortikalni adenom (5) (Slika 3.). Cushingov sindrom također može nastati iatrogeno, uzimanjem visokih doza kortikosteroida kroz dulji period u liječenju čitavog niza bolesti. Egzogeni Cushingov sindrom češći je od endogenog (18).



Slika 3. Uzroci Cushingova sindroma

(Izvor: Lynnette K N. *Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome* Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome> Pristupljeno: 01.04.2016.)

5.1. Klinička slika

Razvijena klinička slika Cushingova sindroma vrlo je prepoznatljiva, obzirom da je riječ o velikom broju simptoma koji se godinama razvijaju, važno je povezati simptome koji nisu patognomonični, a javljaju se i pogoršavaju simultano. Klinička slika ovisi o duljini izloženosti i intenzitetu suviška steroida, pridruženoj hiperandrogenemiji te uzroku sindroma. Karakteristični simptomi hiperkortizolizma su purpurne strije, atrofija kože, okruglo lice, centripetalna debljina te proksimalna mišićna slabost (18 - 20). Ostali simptomi i znakovi navedeni su u Tablici 4.



A)

B)

C)

Slika 4. Pacijentica s Cushingovim sindromom

A) lice poput mjeseca, multiple teleangiektazije na licu i prsištu B) grba poput bizona C) centripetalna pretilost, atrofija kože, strije na abdomenu i rukama, distalna mišićna atrofija

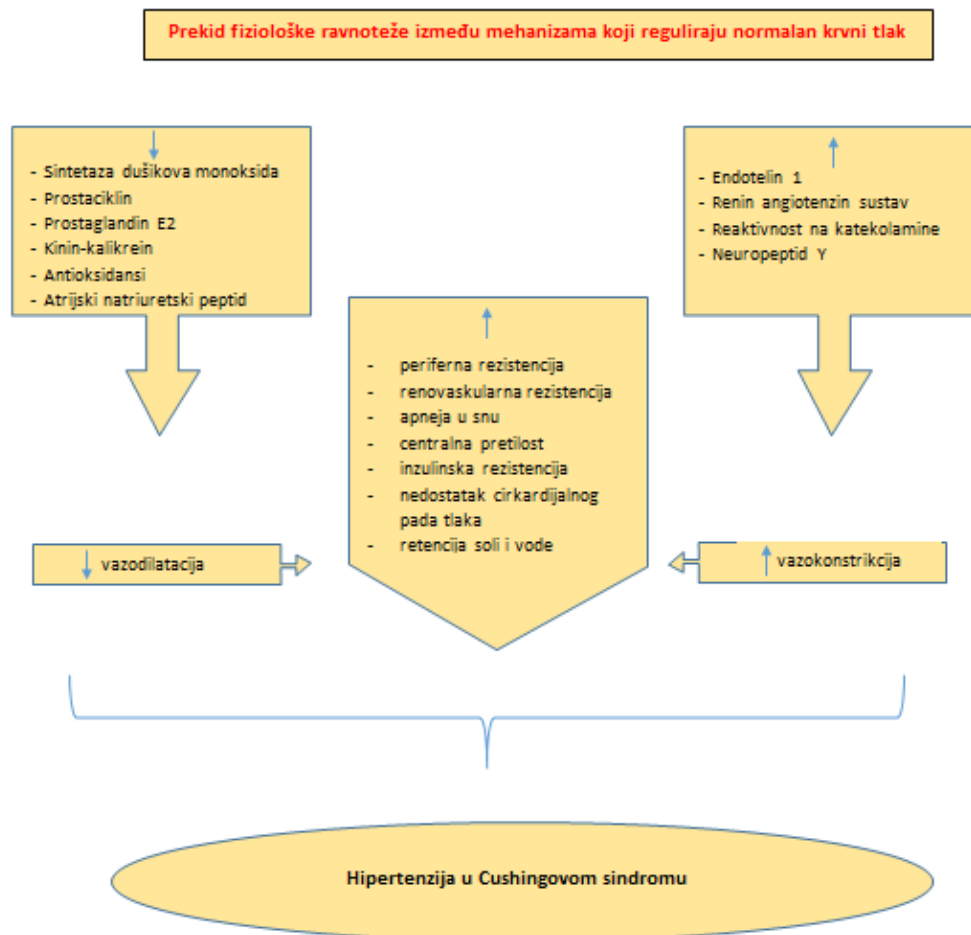
(Izvor: Menezes Nunes J, Pinho E, Camões I i sur. A Challenging Case of an Ectopic Cushing Syndrome. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine. Volume 2014.)

Tablica 4. Kliničke manifestacije hiperkortizolizma

| Kliničke manifestacije hiperkortizolizma | |
|---|---|
| Pretilost | <ul style="list-style-type: none"> - centripetalna - supraklavikularni masni jastučići - lice nalik na pun mjesec - trup kao u bizona - retroorbitalno nakupljanje masti (egzoftalmus) |
| Kožne promjene | <ul style="list-style-type: none"> - atrofija i osjetljivost kože, sporo cijeljenje rana - purpurne strije (trup, grudi, abdomen) - gljivične infekcije (tinea versicolor) - hiperpigmentacija (ACTH ovisan CS) |
| Menstrualne tegobe | <ul style="list-style-type: none"> - 80% žena ima abnormalni ciklus - oligomenoreja, amenoreja |
| Znaci suviška androgena | <ul style="list-style-type: none"> - hirsutizam, akne, virilizacija |
| Proksimalna mišićna slabost | <ul style="list-style-type: none"> - utjecaj kataboličkog učinka glukokortikoida - nemogućnost ustajanja iz čučnja |
| Gubitak koštane mase | <ul style="list-style-type: none"> - osteoporoza, patološke frakture - bol u donjem dijelu leđa |
| Intolerancija glukoze | <ul style="list-style-type: none"> - stimulacija glukoneogeneze - inzulinska rezistencija |
| Kardiovaskularne bolesti | <ul style="list-style-type: none"> - povećan rizik od moždanog udara, infarkta miokarda, tromboembolije - hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost |
| Neuropsihološke promjene i kognicija | <ul style="list-style-type: none"> - emocionalna nestabilnost, iritabilnost - anksioznost, depresija (2/3 pacijenata) - nesаница (rani simptom) - smanjena memorija, sposobnost učenja |
| Infekcije i imunološki sustav | <ul style="list-style-type: none"> - povećana učestalost infekcija - atrofija timusa |

5.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane Cushingovim sindromom

Arterijska hipertenzija javlja se u oko 80% pacijenata s Cushingovim sindromom te doprinosi visokom kardiovaskularnom riziku. Epidemiološke studije su pokazale učestalost CS od 0,5-1% među populacijom hipertoničara (18). Patogeneza hipertenzije u CS je složena i nije u potpunosti jasna, međutim radi se o neravnoteži između faktora vazodilatacije i vazokonstrikcije. Javlja se povećana aktivnost renin-angiotenzin sustava, retencija soli i vode, aktivnost endotelin-1, povećana periferna rezistencija, opadanje aktivnosti antioksidansa i sinteze NO i sl. (9).



Slika 5. Mehanizam nastanka hipertenzije u Cushingovom sindromu

(Modificirano prema: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Endocrine hypertension; Underlying mechanisms and therapy*. New York: Humana Press; 2013)

Teška hipertenzija češća je kod ektopičnog lučenja ACTH (17). U liječenju se koriste ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, kao i eplerenon u pojedinaца posebno kod ektopičnog CS (9). Nakon rješavanja samog uzroka CS, hipertenzija se lakše kontrolira ili u potpunosti nestane (18).

5.3. Dijagnoza

Dijagnostika CS temelji se na dokazu prekomjernog lučenja kortizola te na dokazu poremećene povratne sprege hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Nakon potvrđene dijagnoze, pristupa se definiranju etiologije. Bitno je provesti detaljnu anamnezu i utvrditi nepostojanje mogućnosti da se radi o egzogenom CS, koji je češći no endogeni. Sumnja na CS postavlja se u pacijenata koji imaju simptome neuobičajene za dob (hipertenzija i osteoporoza), koji imaju progresivne simptome specifične za CS te u onih s incidentalom nadbubrežne žlijezde. Korisno je pogledati starije fotografije pacijenta kako bi se utvrdila razlika u fizičkom izgledu.

Prema smjernicama, inicijalne laboratorijske pretrage su:

- UFC (engl. *urinary free cortisol*) – mjerenje slobodnog kortizola u 24h urinu
- određivanje kortizola u slini u 23h – 2 mjerenja
- prekonoćni test deksametazonom u dozi 1 mg
- dvodnevni test malom dozom deksametazona (0,5 mg svakih 6 sati) (17).

UFC test mjeri slobodni kortizol koji nije vezan za CBG (engl. *cortisol binding globulin*), stoga lijekovi poput estrogena ne utječu na rezultat. Za test određivanja

kortizola u slini pacijenti skupljaju slinu dva dana za redom u večernjim satima, između 23 i 24 h, nakon čega se mjeri razina kortizola.

U zdravih osoba, uzimanje glukokortikoida rezultira supresijom endogene sekrecije ACTH i kortizola, dok u osoba s CS ta supresija izostaje te se na navedenoj činjenici temelje supresijski testovi deksametazonom. Nakon laboratorijske potvrde hiperkortizolizma potrebno je definirati radi li se o ACTH ovisnom (povišeni ACTH) ili ACTH neovisnom CS (suprimiran ACTH) što usmjerava daljni dijagnostički postupak. Naposljetku slijede slikovne metode; MR hipofize u slučaju ACTH ovisnog CS, odnosno CT ili MR abdomena kod ACTH neovisnog CS (17, 21).

5.4. Liječenje

Pristup pacijentu s Cushingovim sindromom je multidisciplinaran. Pacijente treba pratiti i monitorirati komorbiditete kao što su dijabetes, hipertenzija, osteoporoza i sl. Obzirom na slab imunitet, potrebno je cijepljenje protiv gripe, pneumokoka.

Kirurško liječenje je prvi izbor, bilo da se radi o adrenalnom, ektopičnom ili pituitarnom porijeklu bolesti. Prije operacije potrebna je profilaksa za vensku tromboemboliju. Oporavak nakon kirurškog liječenja adenoma kore nadbubrežne žlijezde je spor te neko vrijeme može postojati potreba za nadomjesnom terapijom hidrokortizonom. U bolesnika s ektopičnim lučenjem ACTH dodatno se provodi zračenje ili kemoterapija, ovisno o vrsti tumora (22).

6. Feokromocitom

Feokromocitomi su rijetki tumori kromafinih stanica koji luče katekolamine. Nastaju u srži nadbubrežne žlijezde ili simpatičkim ganglijima - paragangliomi (10-15%) (23). Incidencija je 1-8 na milijun stanovnika u općoj populaciji, dok se u hipertenzivnih pacijenata otkrije u 0,1%-0,6% slučajeva (24). Vršna incidencija je između 40. i 50. godine života, jednako u oba spola (23). Budući da neliječena bolest može završiti smrću ili uzrokovati razne patološke procese zbog rastuće mase u abdomenu vrlo je važno na vrijeme postaviti dijagnozu. Osim navednog, postoje i familijarni oblici bolesti (oko 30%), stoga rana dijagnoza doprinosi ranijem liječenju ostalih članova obitelji (15, 23). Nasljedni tipovi se javljaju u ranijoj životnoj dobi u sklopu von Hippel-Lindau sindroma, multiple endokrine neoplazije tipa 2 i rijede neurofibromatoze tipa 1. Oko 10-17% feokromocitoma ima maligni potencijal (25).

6.1. Klinička slika

Simptomi feokromocitoma uzrokovani su naglim otpuštanjem kombinacije katekolamina iz tumora; moguće i povećanom aktivnošću simpatikusa. Adrenalin i noradrenalin su trajno ili povremeno povišeni, u različitom omjeru. Bolest može biti asimptomatska ili se otkrije slučajno tek na obdukciji. Klasični trijas simptoma sastoji se od glavobolje, pojačanog znojenja i palpitacija. Važno je napomenuti da većina pacijenata nema sva tri navedena simptoma, a kada postoje su paroksizmalni. Napadaji se mogu javiti nekoliko puta na dan svakog dana, a moguće je i s razmakom od nekoliko godina. Traju najčešće sat vremena nakon čega se pacijent osjeća izmoreno i slabo. Glavobolje mogu biti blage ili teške te varijabilnog trajanja. Promjene u krvnom tlaku su raznolike, od permanentne ili paroksizmalne hipertenzije

do epizoda hipotenzije. 5-15% pacijenata je normotenzivno (24). Za vrijeme napadaja bolesnik je blijed, oznojen i preplašen. Ostali simptomi su: tremor, atake panike, generalizirana slabost, mučnina, povraćanje, bolovi u gornjem truhu, smetnje vida, dispneja, parestezije, opstipacija. Feokromocitom nazivaju „velikim imitatorom“. Najčešći simptomi i znakovi prikazani su u Tablici 5.

Neprepoznati tumori mogu završiti naglom smrću, obično za vrijeme stresnog događaja primjerice operacije ili porođaja. Paroksizme mogu izazvati i palpiranje tumora, sagibanje bolesnika, promjene položaja, određeni lijekovi (npr.glukagon), hrana bogata tiraminom (crveno meso, fermentirani sirevi, čokolada, agrumi).

Tablica 5. Klinička slika feokromocitoma

(Izvor: Rončević T, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. MEDICUS 2007; 16(2): 205 – 210.)

| Simptom, znak | Učestalost % |
|----------------------------|---------------------|
| Glavobolja | 60-90 |
| Palpitacije | 50-70 |
| Pojačano znojenje | 55-75 |
| Trajna hipertenzija | 50-60 |
| Paroksizmalna hipertenzija | 30 |
| Epizode hipotenzije | 10-50 |
| Hiperglikemija | 40 |
| Blijedilo | 40 |
| Mršavljenje | 20-40 |
| Atake panike | 20-40 |

6.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane feokromocitomom

Trećina pacijenata s feokromocitomom ima paroksizmalnu hipertenziju, polovina perzistentnu, ostali mogu biti normotenzivni. Mehanizam hipertenzije uzrokovane feokromocitomom je kompleksan, ima neurogenu i endokrinu komponentu. Dokazano je da ne postoji korelacija između težine hipertenzije i razine lučenja katekolamina. Uključeni neuralni mehanizam je primjerice pojačana centralna aktivacija simpatikusa. Tumori predominantno luče noradrenalin. Noradrenalin posredstvom α_1 receptora dovodi do vazokonstrikcije i posljedično hipertenzije. Adrenalin potentnije djeluje na β_2 receptore što pak dovodi do vazodilatacije i hipotenzije. Oba hormona stimuliraju β_1 adrenergičke receptore i podižu srčanu frekvenciju. Tumori koji uglavnom luče dopamin prezentiraju se normotenzijom. Naglo otpuštanje velikih količina katekolamina se može očitovati plućnim edemom, aritmijama srca. Moguć je i infarkt miokarda bez postojeće koronarne bolesti. Ostale manifestacije su miokarditis, fibroza miokarda ili hipertrofija lijeve klijetke (9, 15, 26).

6.3. Dijagnoza

Dijagnozu feokromocitoma možemo podijeliti na biokemijsku i morfološku. Biokemijska se temelji na dokazivanju povišenih koncentracija katekolamina i njihovih metabolita u krvi i urinu (27). Prema smjernicama, najosjetljiviji biokemijski dijagnostički testovi su određivanje metanefrina i normetanefrina u plazmi i/ili u 24h urinu (25). Porast između 2,5 i 3 puta iznad gornje granice smatra se pozitivnim. Prije samog mjerenja treba izbjegavati stanja i lijekove koji bi mogli podići razinu katekolamina te dati lažno pozitivan test poput teškog fizičkog napora, stanje neposredno nakon infarkta, antipsihotici i sl.

Biokemijska potvrda svakako je prvi korak, tek njezinom potvrdom dijagnoze pristupa se morfološkoj dijagnostici.

Prvi izbor slikovne metode je CT zbog visoke rezolucije za prsište, abdomen i zdjelicu. Za detekciju metastaza preporučena je MR, kao i scintigrafija ¹²³J-metaiodobenzilguanidinom (MIBG) koja se rabi i kao funkcionalna potvrda dijagnoze. Također se koristi i PET/CT dijagnostika te genetska testiranja (24,25).

6.4. Liječenje

Liječenje feokromocitoma prvenstveno je kirurško, no medikamentna terapija prije same operacije ima veliku važnost. Preoperativna blokada hormona kojom se sprečavaju perioperativne kardiovaskularne komplikacije (ishemija srca, CVI, aritmije, hipertenzivne krize i sl.) u prvom redu sastoji se od terapije blokatorima α -adrenergičkih receptora (npr. fenoksibenzamin). Dodatno, daju se blokatori kalcijevih kanala, a neke studije preporučuju upravo njih kao prvi izbor (25). Za kontrolu tahikardije daju se blokatori β -adrenergičkih receptora. Preoperativnu pripremu potrebno je započeti 7 do 14 dana prije operacije kako bi se na vrijeme normalizirao krvni tlak i frekvencija srca. Preporuča se i dijeta bogata natrijem, puno tekućine kako bi se izbjegla hipotenzija nakon odstranjenja tumora. Kriteriji koji moraju biti zadovoljeni da bi se pristupilo operaciji su: tlak < 160/90 mmHg, ortostatska hipotenzija (ne niža od 85/45 mmHg), broj ventrikularnih ekstrasistola manji od 1 u 5 minuta i normalizacija ST-T promjena tjedan dana prije operacije (24).

Laparoskopska adrenalektomija je operacija izbora za većinu tumora. Ako se radi o invazivnom tumoru >6 cm preporuča se klasični pristup (24,25).

7. Akromegalija

Akromegalija je kronična bolest karakterizirana ekscesivnom sekrecijom hormona rasta (HR) te posljedično povećanom koncentracijom inzulinu sličnog čimbenika rasta IGF-1.

Učestalost bolesti jednaka je u oba spola, a najčešće se otkrije između 30. i 50. godine života. Uglavnom se javlja sporadično s incidencijom 5 do 6 slučajeva na 100 000 stanovnika (15). Uzrokovana je hipersekrecijom hormona rasta ili hipersekrecijom GHRH, koja može nastati zbog hipotalamičkog ili neuroendokrinog tumora. Najčešći uzrok (95%) akromegalije je adenom somatototropnih stanica hipofize (28). Postoje i genetske bolesti poput MEN-1 u kojima se javlja familijarna akromegalija sa znatno težom kliničkom slikom.

7.1. Klinička slika

Akromegalija je podmukla bolest koju ju teško prepoznati u ranom stadiju. Simptomi i tjelesne promjene javljaju se kasno, često kada su već prisutna mnogostruka oštećenja organa i tkiva te sistemne komplikacije vezane uz povećanu smrtnost (29).

Početni simptomi su pojačano znojenje, masna koža, amenoreja, gubitak libida i potencije, parestezije u rukama i nogama te glavobolja.

Ako se povećana sekrecija HR javi prije adolescencije kada epifize još nisu srasle s dijafizom, javit će se gigantizam - stanje karakterizirano iznimnim rastom u visinu, čak do 2,5 metra.

U slučaju da se javi nakon adolescencije, osoba neće rasti u visinu, no kosti i meka tkiva će zadebljati što se očituje povećanjem šaka i stopala, zadebljanjem usana i mekih dijelova nosa te stvaranjem suvišnih nabora na čelu i izbočenjem supraorbitalnih lukova. Također dolazi i do protruzije mandibule, katkad i više od 2 centimetra (30).



Slika 6. Pacijentica s akromegalijom

(Izvor: Adelman DT, Liebert KJP, Nachtigal LB i sur. Acromegaly: The disease, its impact on patients, and managing The burden of long-term treatment. International Journal of General Medicine.2013; 6:31-8.)

Povećavaju se i drugi organi građeni od mekog tkiva, bubreg, jezik, jetra i srce te se javlja generalizirana organomegalija. Javljaju se i neuropatije, sindrom karpalnog kanala, artritis, kardiomiopatija te u 25% slučajeva i šećerna bolest (15). U bolesnika s makroadenomom hipofize kao posljedice djelovanja lokalne tumorske mase mogu

se javiti glavobolje, ispadi vidnog polja i dvoslike, a uslijed razaranja zdravog tkiva hipofize nastaje hipopituitarizam čija klinička slika ovisi o deficitu pojedinog hormona.

7.2. Osobitosti arterijske hipertenzije uzrokovane akromegalijom

Arterijska hipertenzija javlja se u oko 40% bolesnika, a dominantno je povišen dijastolički tlak (31). Mogući mehanizmi u podlozi visokog tlaka su povećanje volumena plazme, direktno djelovanje HR i IGF-1 na bubrege, rezultat djelovanja inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije. Bondanelli i suradnici zaključili su da pacijenti s akromegalijom imaju normalnu razinu katekolamina u krvi, no izostaje fiziološki noćni pad koncentracija istih, koji se vraća nakon operativnog uklanjanja uzroka akromegalije. Povećana koncentracija katekolamina povezana je sa samom hipertenzijom, ali i opstruktivnom apnejom u snu koja i sama može uzrokovati porast tlaka. Već spomenuta kardiomiopatija u obliku hipertrofije miokarda i posljedične dijastoličke disfunkcije ili valvularne bolesti srca također utječe na pojavu hipertenzije (9).

Pojava hipertenzije u akromegaliji složen je proces koji se sastoji od niza različitih mehanizama koji još nisu dovoljno istraženi.

7.3. Dijagnoza

U uznapredovalom stadiju već sam pogled na pacijenta može pobuditi sumnju na akromegaliju posebno uz anamnestički podatak o tome da su dijelovi odjeće i/ili obuće postali tijesni (npr. cipele, rukavice, kapa).

Laboratorijsko mjerenje razina IGF-1 inicijalni je korak prema postavljanju dijagnoze jer je IGF-1 marker sekrecije hormona rasta. Povišena vrijednost IGF-1, peptida preko kojeg HR ostvaruje anabolički učinak, vrlo dobro korelira s koncentracijom HR natašte, srednjom vrijednošću 24-satne koncentracije HR-a i aktivnošću bolesti. Normalne koncentracije isključuju dijagnozu, dok se lažno pozitivan rezultat može naći u trudnoći i krajem adolescencije. Mjerenje razine IGF-1 preporuča se u pacijenata s tipičnim kliničkim manifestacijama akromegalije, pituitarnom masom te onima koji imaju združeno nekoliko navedenih simptoma i stanja:

- Dijabetes tipa 2
- Sindrom karpalnog kanala
- Hipertenzija
- Artritis
- Hiperhidroza
- Opstruktivna apneja.

Sljedeći korak je mjerenje koncentracije hormona rasta tijekom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Za razliku od zdravih osoba, ako je riječ o akromegaliji izostaje supresija hormona rasta ($>1\mu\text{g/L}$). Koncentracija HR također može i paradoksalno porasti, no to se zbiva rjeđe. Važno je mjeriti i koncentraciju glukoze prije i poslije samog testa kako bismo bili sigurni da je postignuta hiperglikemija.

Od slikovnih tehnika, najčešće se upotrebljava MR selarne regije kojom se detektira do 77% makroadenoma. Ukoliko je laboratorijski potvrđena akromegalija, a nalaz

MR je uredan, postoji vjerojatnost da se radi o ektopičnoj bolesti te pretrage trebaju biti usmjerene prema mjerenju GHRH, slikovnim metodama abdomena i toraksa i sl.

U slučaju makroadenoma treba učiniti nalaz vidnog polja radi mogućih ispada poput bitemporalne hemianopsije.

Obzirom na povećani rizik, pacijente s akromegalijom treba kontinuirano pratiti i vršiti probir na komorbiditete i stanja pridružena akromegaliji kao što su šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularne bolesti, osteoartritis, polipoza i karcinom kolona (15,28).

7.4. Liječenje

Ciljevi terapije akromegalije su postizanje ciljnih vrijednosti hormona rasta i IGF-1, hormona hipofize, smanjenje simptoma i znakova same bolesti i simptoma lokalne kompresije adenoma (32). Liječenju treba pristupiti individualno, no u većini slučajeva, kirurško liječenje transsfenoidalnim pristupom je prvi izbor. Kontrolno mjerenje koncentracija hormona rasta i IGF-1 te MR selarne regije treba učiniti 12 tjedana poslije operacije.

Medikamentna terapija se primjenjuje kao druga linija liječenja u bolesnika s reziduom tumora i perzistirajućim simptomima nakon operativnog zahvata. U liječenju akromegalije primjenjuju se analozi somatostatina (oktreotid i lanreotid), analozi dopamina (bromokriptin, kabergolin) te antagonisti receptora za hormon rasta (pegvisomant) (33).

Postoperativne rezidualne tumorske mase mogu se liječiti radioterapijom (28). U slučaju rane dijagnoze i uspješnog liječenja prognoza je mnogo bolja nego u neliječenih bolesnika jer se samo pravovremenom dijagnozom mogu spriječiti kardiovaskularne, dišne i cerebrovaskularne komplikacije akromegalije.

8. Rasprava

Postoje razna istraživanja i prikazi slučajeva o endokrinim uzrocima hipertenzije, iako čine manji postotak ukupnih uzroka hipertenzije. U ovom radu navedeni su najnoviji podaci o prevalenciji i smjernice vezane uz dijagnostiku i liječenje najčešćih endokrinih bolesti koje se mogu manifestirati povišenim krvnim tlakom. Upravo je arterijska hipertenzija sa svojim posljedicama glavni uzrok mortaliteta u endokrinoloških bolesnika. Upravo zato ovaj rad obrađuje prvenstveno činjenice vezane uz hipertenziju. Posebno su objašnjeni mehanizmi kojima neprimjerena sekrecija hormona dovodi do porasta krvnog tlaka te su istaknute kliničke značajke koje bi trebale pobuditi sumnju da se radi o endokrinopatiji. Vrlo je važno prepoznati da se radi o endokrinoj hipertenziji, nakon eliminacije primarne, renovaskularne ili renoparenhimne hipertenzije. Potrebno je pregledati pacijenta u cijelosti i potražiti znakove pojedine bolesti. Dijagnostičke smjernice uglavnom su jasne i ciljane, no mogu se prilagoditi pacijentu i ustanovi obzirom da za svaku bolest ima nekoliko vrsta dijagnostičkih pretraga. Laboratorijska dijagnostika uglavnom se temelji na dokazivanju povišenih koncentracija hormona u krvi, mokraći ili slini te na supresijskim testovima. Važno je standardizirati referente vrijednosti i metode kojima se izvode testovi. Također je važno pravilno mjeriti krvni tlak jer se postotak učestalosti i vrijednosti tlaka razlikuju od istraživanja do istraživanja, moguće zbog različitih metoda mjerenja.

U prošlosti su se tradicionalno endokrinim hipertenzijama smatrale samo adrenalne hipertenzije. One su i danas najčešći uzroci, no postoji još niz bolesti i stanja. U ovu skupinu pripadaju i hipertenzija povezana s debljinom i inzulinskom rezistencijom, koje su svakako u porastu. Od „novijih“ uzroka tu su i deficit vitamina D, muški hipogonadizam i sl. Mehanizmi nastanka hipertenzije u ovim bolestima su brojni,

multiorganski i nedovoljno razjašnjeni. Potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se objasnio svaki mehanizam s ciljem što boljeg preoperativnog, a i postoperativnog liječenja AH i time smanjenja mortaliteta. Pristup endokrinim hipertenzijama mora biti multidisciplinaran i individualan obzirom da bolesti zahvaćaju više organskih sustava te se vrlo šaroliko prezentiraju. Otkako su otkrivene krajem 19. i u 20. stoljeću promijenili su se i dijagnostički kriteriji pa se primjerice hipokalijemija više ne smatra neopohodnom za dijagnozu primarnog aldosteronizma.

9. Zaključci

Na globalnoj razini, godišnje od posljedica hipertenzije umire oko 9,4 milijuna ljudi, poglavito zbog moždanog i srčanog udara (34).

Iako na sekundarne hipertenzije, samim time i endokrine otpada manji udio pacijenata, obzirom na teške posljedice koje nosi povišeni arterijski tlak i mogućnost prevencije istih, potrebno je rano prepoznavanje i liječenje uzroka.

Endokrine hipertenzije često su nejasne svojom kliničkom prezentacijom, ali uglavnom su rezistente na klasičnu antihipertenzivnu terapiju te daju naslutiti da nije riječ o idiopatskoj hipertenziji. Pri sumnji na endokrini uzrok hipertenzije potrebno je napraviti različite dijagnostičke pretrage, a kako bi se izbjegla nepotrebna obrada bitno je prepoznati znakove koji će ciljano upućivati na pojedini endokrinološki problem. Dijagnostička obrada bazira se prvenstveno na evaluaciji feokromocitoma, utvrđivanju poremećene homeostaze aldosterona ili kortizola. Primarni aldosteronizam najčešći je uzroke endokrine hipertenzije. Najpovoljnije liječenje endokrine hipertenzije je upravo rješavanje same endokrinološke patologije, posebno kirurškim pristupom. Ukoliko operacija nije moguća postoji i visoko učinkovita medikamentozna terapija. Postoperativno se u većini slučajeva normalizira krvni tlak što znatno smanjuje mortalitet imajući na umu činjenicu da je upravo hipertenzija vodeći uzrok smrti u ovim bolestima.

10. Sažetak

Arterijsku hipertenziju možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu. Endokrini uzroci hipertenzije pripadaju skupini sekundarnih hipertenzija. Iako čine samo manji dio u ukupnoj prevalenciji hipertenzije nužno ih je pravovremeno prepoznati jer su potencijalno izlječivi. Najpovoljnije liječenje endokrine hipertenzije je upravo rješavanje same endokrinološke patologije, posebno kirurškim pristupom. U tu skupinu ulaze primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom, feokromocitom, akromegalija, hipo/hipertireoza i sl. Primarni aldosteronizam je najčešći oblik endokrine hipertenzije s prevalencijom 5-13% u hipertoničara. To je skupina poremećaja karakterizirana visokom sekrecijom aldosterona, hipertenzijom, hipokalijemijom, hipernatrijemijom, metaboličkom acidozom. Hipersekrecija aldosterona izaziva hipertenziju djelovanjem na više organskih sustava. Metoda liječenja unilateralnog PA je laparoskopska ekstirpacija adenoma ili žlijezde, a bilateralnog antagonistima mineralokortikoidnih receptora. U Cushingovom sindrom nalazimo previsoke koncentracije hormona kore nadbubrežne žlijezde. Karakteristični simptomi hiperkortizolizma su purpurne strije, atrofija kože, okruglo lice, proksimalna mišićna slabost. Arterijska hipertenzija složene je etiologije i javlja se u oko 80% pacijenata sa Cushingovim sindromom. Liječenje je u prvom redu kirurško. Feokromocitomi su rijetki tumori kromafinih stanica koji luče katekolamine. Klasični trijas simptoma sastoji se od glavobolje, pojačanog znojenja i palpitacija. Trećina pacijenata ima paroksizmalnu hipertenziju, polovina perzistentnu, ostali mogu biti normotenzivni. Liječenje je kirurško, medikamentna terapija prije same operacije ima veliku važnost kako bi se izbjegle potencijalno fatalne hipertenzivne krize. Akromegalija je rijedak uzrok hipertenzije, to je kronična bolest karakterizirana

ekscesivnom sekrecijom hormona rasta. Arterijska hipertenzija javlja su u 40% bolesnika, dominantno je povišen dijastolički tlak.

Ključne riječi: *arterijska hipertenzija, endokrini uzroci hipertenzije, Primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom, feokromocitom, akromegalija*

11. Summary

Hypertension can be divided into primary and secondary. The endocrine causes of hypertension are primary aldosteronism, Cushing's syndrome, pheochromocytoma, acromegaly, hypo/hyperthyroidism etc. They are classed as secondary hypertension. Although they account for only a small part of the overall prevalence of hypertension it is very important to diagnose them because they are potentially curable. The best treatment approach for endocrine hypertension is treating its cause (endocrine pathology), especially by surgery. Primary aldosteronism is the most common form with prevalence of 5-13% in hypertensive patients. It is a group of disorders characterized by excessive aldosterone secretion, hypertension, hypokalemia, hypernatremia and metabolic acidosis. Aldosterone hypersecretion induces hypertension by affecting several organ systems. Laparoscopic removal of adenoma or entire gland represents the elective treatment in unilateral PA variants. Patients with bilateral autonomous aldosterone production should be treated with mineralocorticoid receptor blockers. Cushing's syndrome is characterized by excessive secretion of hormones produced in the adrenal cortex. Characteristic symptoms of hypercortisolism are stretch marks, skin atrophy, moon face and proximal muscle weakness. The etiology of arterial hypertension is complex and it occurs in approximately 80% of patients with Cushing's syndrome. Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting tumors. The classic triad of symptoms consist of headaches, excessive sweating and palpitations. One third of patients have paroxysmal hypertension, half have persistent, and others may be normotensive. Surgical resection of the tumor is the treatment of choice. Careful preoperative management is required to control blood pressure and prevent intraoperative hypertensive crises. Acromegaly is a rare cause of hypertension, it is a

chronic disease characterized by excessive secretion of growth hormone. Hypertension occurs in 40% of patients with predominantly elevated diastolic pressure.

12. Literatura

1. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34 (28): 2159–2219.
2. Bilten 2013 – Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ministarstvo zdravlja, 2013.
3. Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina fluminensis* 2010; 46 (4) 376-389.
4. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *MEDICUS* 2007; 16(2): 137 - 145
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. i sur. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
6. Textor S. Evaluation of secondary hypertension. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-secondary-hypertension> Pristupljeno: 14.04.2016.
7. Sica DA. Endocrine Causes of Secondary Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2008; 10 (7): 534-540
8. Mattsson C, Young W F. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nature clinical practice nephrology*. 2006; 2 (4): 198-208.
9. Koch CA, Chrousos GP, editors. *Endocrine hypertension; Underlying mechanisms and therapy*. New York: Humana Press; 2013.
10. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L i sur. A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 172 (5): 191–203.
11. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE i sur. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3266-81.
12. Young W F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2007; 66: 607–618.
13. Weiner I D. Endocrine and Hypertensive Disorders of Potassium Regulation: Primary Aldosteronism. *Semin Nephrol*. 2013; 33(3): 265–276.
14. Kuzmanić D, Laganović M, Kos J. Primarni aldosteronizam - novi pogled. *MEDIX*, 2010; 16 (87/88).
15. Vrhovac, Božidar i suradnici. *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak, 2008.
16. Primarni aldosteronizam. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/bolesti-nadbubreznih-zlijezda/primarni-aldosteronizam> Pristupljeno: 24.03.2016.
17. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling i sur. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008; 93(5):1526–1540.

18. Lynnette K N. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome
Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushings-syndrome> Pristupljeno: 01.04.2016.
19. Nieman L. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173: 33–38.
20. Menezes Nunes J, Pinho E, Camões I i sur. A Challenging Case of an Ectopic Cushing Syndrome. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine*. Volume 2014.
21. Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015; 38(2):4.
22. L K Nieman, Biller B M K, James W. Findling i sur. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(8):2807–2831
23. Young WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma> Pristupljeno: 20.03.2016.
24. Rončević T, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Feokromocitom – dijagnostički i terapijski izazov koji traje. *MEDICUS* 2007; 16(2): 205 – 210.
25. Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer i sur. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(6):1915–1942.
26. Hanna NN, Kenady DE. Hypertension in Patients with Pheochromocytoma. *Current Hypertension Reports* 1999; 1:540–545
27. Young WF. Adrenal causes of hypertension: Pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007; 8:309–320.
28. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99(11):3933–3951
29. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. Dostupno na: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/early/2016/02/11/qjmed.hcw004> Pristupljeno: 06.04.2016.
30. Adelman DT, Liebert KJP, Nachtigal LB i sur. Acromegaly: The disease, its impact on patients, and managing The burden of long-term treatment. *International Journal of General Medicine*. 2013; 6:31-8
31. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25(1):102-152.
32. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(5):291-300.
33. Colao A, Pivonello R, Auremma RS, Galdiero M i sur. New perspectives in the medical treatment of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28(11 Suppl International):58-66.

34.WHO. A global brief on Hypertension. Dostupno na:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf Pristupljeno: 17.03.2016.

13. Životopis

Morana Šangulin rođena je 15.10.1991. u Zagrebu. Nakon obrazovanja u OŠ Frana Krste Frankopana, upisuje VII. gimnaziju u Zagrebu koju završava 2010. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine u Rijeci. Sve obveze na studiju obavlja u roku. Za vrijeme studija aktivno je prisustvovala na nekoliko studentskih kongresa, te osvojila nagradu za najbolju usmenu prezentaciju na Internacionalnom kongresu studenata medicine SaMED u Sarajevu. Od listopada 2015. godine djeluje kao demonstrator na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom. U slobodno vrijeme bavi se sportskim aktivnostima.