

# Mjerenje hormona i dinamički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji

---

Živković, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:184:872888>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



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

Nives Živković

Mjerenje hormona i dinamički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

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

Nives Živković

Mjerenje hormona i dinamički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: doc.dr.sc.Srećko Severinski,dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_,pred povjerenstvom u sastavu:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Rad sadrži \_40 stranica, \_/ slika, \_ 2 tablica, \_15 literaturnih navoda.

# ZAHVALA

Zahvaljujem se prvenstveno svom mentoru doc. dr. sc. Srećku Severinskom na pomoći, korisnim savjetima i vrijednim uputama za pronalaženje sve potrebite literature tijekom pisanja diplomskog rada.

Svakako željela bi se zahvaliti mojim roditeljima koji su mi oduvijek apsolutna podrška i potpora i bez kojih ništa od ovoga ne bi bilo izvedivo. Želim se zahvaliti i Josipu i svim svojim prijateljicama koji su uvijek bili uz mene, koji su vjerovali u mene i bodrili me kroz cijeli fakultet.

Veliko hvala i svim prijateljima s godine, budućim kolegama, na kolegijalnosti i svojoj pomoći pruženoj kroz cijeli studij.

## SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
2.SVRHA RADA .....	12
3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	13
Dinamički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji.....	13
Hormon rasta.....	13
Štitna žlijezda.....	17
Prolaktin .....	18
Doštitna žlijezda.....	18
Testovi za feokromocitom .....	19
Testovi za akromegaliju.....	20
Gonade .....	20
Testovi za dijabetes insipidus .....	21
Testovi za regulaciju serumske glukoze .....	22
Kora nadbubrežne žlijezde.....	23
4.RASPRAVA .....	27
5.ZAKLJUČAK.....	33
6.SAŽETAK .....	34
7.SUMMARY.....	36
8. LITERATURA .....	38
9.ŽIVOTOPIS.....	40

## **Popis skraćenica i akronima**

ACTH – Adrenokortikotropni hormon

ADH – Antidiuretski hormon

DIT – Dijodtirozin

FSH – Folikulostimulirajući hormon

GHRH – Hormon koji oslobađa hormon rasta

GNRH – Hormon koji oslobađa gonadotropin

IGF-1 – Inzulinu sličan faktor rasta 1 ili somatomedin C

IGFB-3 – Inzulinu sličan faktor rasta vezajući protein -3

KAH – Kongenitalna adrenalna hiperplazija

L-DOPA – Levo dopa

LH – Luteinizirajući hormon

MEN II - Multipla endokrina adenomatoza tipa II (Sippleov sindrom)

MIT - Monojodtirozin

T3 – Trijodtironin

T4 – Tetrajodtironin

TRH – Hormon koji oslobađa tirotropin

TSA – Stimulirajuća autoprotutijela na receptore za tirotropni hormon

TSH – Tirotropni hormon

# 1.UVOD

Dijagnostički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji su nam od velike važnosti i služe nam kako bismo mogli detektirati postoje li problemi i razlučiti da li se radi o normalnoj fiziološkoj ili patološkoj funkciji u endokrinološkom sustavu. Testove možemo podijeliti na invazivne i neinvazivne. Također dijele se i na in vivo (radioizotoske metode: scintigrafija) i in vitro (radioimunotest) metode. Nerijetko su neophodne dinamične pretrage, poput stimulacijskih testova pri hipofunkciji. Kod hiperfunkcije se s druge strane primjenjuju pokusi supresije. Dinamičke testove možemo podijeliti i na testove stimulacije koji se najčešće primjenjuju kod određivanja hipofunkcije endokrinih žlijezda, dok testove supresije koristimo za detekciju hiperfunkcije žlijezda. (1)

Endokrinološki sustav građen je od mnoštva organa kao što su hipofiza, epifiza, gušterača, spolne žlijezde (jajnici/testisi), štitnjača, paratiroidne žlijezde, dvije nadbubrežne žlijezde, probavni sustav, masno tkivo. Reguliran je od strane hipotalamusa, koji djeluje na hipofizu šaljući joj ili stimulirajuće ili inhibirajuće hormone pomoću čega ona djeluje na organe koji zatim ili luče ili prestaju lučiti hormone. (2,3)

Hipotalamus je moždana struktura smještena u diencefalonu. U njega stižu brojni direktni živčani signali iz viših moždanih centara i indirektni živčani signali koji stižu iz krvi, te ovisno o razinama hormona stimuliraju djelovanje hipotalamusa na hipofizu. Postoje neuroni u hipotalamusu koji stvaraju i luče hipotalamične oslobađajuće i inhibirajuće hormone koji će nadalje nadzirati lučenje adenohipofize i neurohipofize. Hipotalamus je odgovoran za ritam lučenja endokrinih žlijezda bez autonomne regulacije preko hipofize. Ritam nije uvijek isti, tako da se hipotalamički oslobađajući hormoni luče ili u kontinuitetu ili pulsatilno. Stimulirajući hormoni su hormoni koji oslobađaju tirotropin, gonadotropin,



adrenokortikotropin, somatotropin, prolaktin, a i hormon koji stimulira melanocite. Od inhibirajućih imamo somatostatin za hormon rasta, TSH, faktor koji inhibira prolaktin.(2,3)

Hipofiza je žlijezda smještena u turskom sedlu na bazi lubanje,građena je od adenohipofize i neurohipofize. Adenohipofiza je porijekla iz Rathkeove vreće (ektoderma) iz primitivne usne jamice,dok neurohipofiza predstavlja direktan produžetak diencefalona. Dok na adenohipofizu djeluje hipotalamus, preko svojih stimulirajućih ili inhibirajućih hormona,što rezultira djelovanjem adenohipofize na endokrine organe, hormoni neurohipofize (okситocin i vazopresin) se sintetiziraju u donjem dijelu diencefalona i odlažu u neurohipofizi sve dok se ne pokaže potreba da se luče.

Adenohipofiza je građena od 3 skupine stanica, koje luče hormone. Eozinofilne stanice zadužene su za stvaranje hormona rasta (somatotropnog hormona), prolaktina, nadalje bazofilne stanice stvaraju adrenokortikotropne hormone (ACTH), folikulostimulirajuće (FSH), luteinizirajuće hormone (LH), tiotropne hormone (TSH) i kromofobne stanice koje će producirati adrenokortikotropne. Cijeli proces nastanka i lučenja hormona adenohipofize regulirano je mehanizmom povratne sprege (količina izlučenih hormona hipofize obrnuto je proporcionalna količini hormona nastalih u endokrinim žlijezdama), stresom (posebice utječe na adrenokortikotropne hormone i prolaktin), koncentracijom glukoze u krvi (hipoglikemija će potaknuti lučenje somatotropnog hormona dok će hiperglikemija to inhibirati).

Najčešći poremećaj hipofizne funkcije su hipopituitarizam, tj. panhipopituitarizam (ako je osim hormona rasta još neki hormon u manjku) što predstavlja smanjenu koncentraciju hormona rasta. Može nastati nasljedno (mutacija gena:PROP1, PIT1, HESX1) ili stečeno (kraniofaringeom, aplazija, hipoplazija hipofize, holoproencefalija, histiocitoza), a često uzrok nije ni poznat. Također imamo i hiperpituitarizam gdje dolazi do pojačane sekrecije

hormona rasta, a najčešće nastaje kao posljedica tumora hipofize kao npr. eozinofilni ili bazofilni adenom, prolaktinom.(2,3)

Hormon rasta luči se iz adenohipofize, pod utjecajem hormona koji oslobađa hormon rasta (GHRH) i somatostatina. Uloga hormona rasta je u sintezi proteina, rastu hrskavice, kostiju, djeluje na aktivnost osteoblasta, povećava koncentraciju glukoze u krvi, oslobađa masne kiseline iz masnog tkiva.

Djeca koja imaju nedostatak hormona rasta su pretila, sporije rastu, kasno ulaze u pubertet, te su niže visine, pa tada govorimo o patuljastom rastu. Kada se roditelji žale da im je dijete nisko u odnosu na vršnjake ili da sporije raste, prvo se mora utvrditi radi li se možda o obiteljski niskom rastu ili konstitucionalno sporijem rastu, kod kojega će dijete kasnije dostići vršnjake. Pa zatim isključujemo sistemske bolesti, endokrinološke uzroke, abnormalnosti skeleta ili kongenitalne anomalije.

Kad govorimo o višku hormona rasta, poremećaje razlikujemo s obzirom na dob, odnosno da li je rast u tijeku ili je završen. Pa tako gigantizam nastaje prije adolescentne dobi, kao posljedica povećane aktivnosti hipofize ili pojave tumora. Pošto epifize dugih kostiju još nisu srasle s dijafizama dijete će porasti prekomjerno u visinu. Nakon adolescentne dobi govorimo o akromegaliji. Ovdje je pak rast završen i epifiza se spojila, kosti više ne rastu u duljinu, ali mogu zadebljati, kao i okolno meko tkivo. Najčešće akromegaliju uzrokuju tumori hipofize (somatotropni adenom). Oboljeli primjećuju da im se promijenio izgled (veće šake i stopala, nos, izbočena čeljust, naglašeni supraorbitalni lukovi), žale se na jake glavobolje i ispadne vidnog polja po tipu bitemporalne hemianopsije.(2,3,4)

Neurohipoza ili stražnja hipofiza luči dva hormona: oksitocin i antidiuretski hormon ili vazopresin. Uloga oksitocina je u kontrakciji mioepitelnih stanica dojke, nakon što se podraži bradavice dojke, smatra se da pri porodu djeluje na miometriju, no njegova uloga tokom

trudnoće i poroda nije skroz jasna. Antidiuretski hormon reguliran je dvama kontrolnim mehanizmima, prvi su osmoreceptori koji će se aktivirati i kod minimalnih promjena osmolarnosti plazme, drugi su volumni receptori koje nalazimo u luku aorte, lijevom atriju, karotidnim arterijama, koji također reagiraju na smanjenje volumena izvanstanične tekućine. Sve će to povećati vrijednosti ADH (antidiuretskog hormona). Hormon omogućava povećanje propusnosti stanica distalnih tubula za vodu, koja će se onda iz nefrona natrag reapsorbirati u cirkulaciju.

Diabetes insipidus nastaje kao posljedica djelomičnog ili potpunog gubitka antidiuretskog hormona. Uzrok diabetesa može biti ili centralni ili renalni. Centralni diabetes insipidus nastaje kao posljedica smanjene koncentracije ADH-a u plazmi, što će onemogućiti koncentriranje urina, dok renalni nastaje kao posljedice neodgovarajućeg odgovora bubrežnih tubula na normalnu ili povišenu koncentraciju ADH. (2,3,4)

Štitna žlijezda građena je od dva režnja koje povezuje istmus. Glavna uloga joj je da iz aminokiselina i joda sintetizira trijodtironin (T3) i tetrajodtironin (T4). Nakon što se jod apsorbira u štitnjaču aktivnim transportom iz cirkulacije, oksidirat će se pomoću enzima peroksidaze u ion joda koji će jodirati aminokiselinu tirozin u tiroglobulin, te će stvoriti monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT). Njihovim spajanjem dobit ćemo trijodtironin (T3) i tetrajodtironin (T4). Hormoni djeluju na isti način, samo što je djelovanje T3 4 puta jače nego djelovanje T4. T3 i T4 u plazmi vezani su za globuline. Glavna funkcija tiroidnih hormona su stimulacijski procesi rasta, diferencijacije, sinteze proteina, oksidacijskih procesa kao i ubrzavanje metabolizma masti, ugljikohidrata i vitamina. TSH (tirotropni hormon) mehanizmom negativne povratne sprege utječe na koncentracije tiroidnih hormona. Sa povećanim lučenjem TSH dolazi do hiperplazije i hipertrofije štitne žlijezde, ubrzava se sinteza hormona i povećava se akumulacija joda. Jedna od najčešćih endokrinoloških bolesti u

djece upravo je hipotireoza. Hipotireozu djelimo na konatalnu (postoji intrauterino i na rođenju je prisutna) i stečenu (javlja se kod prethodno zdravog djeteta).

### Tablica 1. Patogeneza konatalne i stečene hipotireoze

Preuzeto iz 1. Mardešić D. BOLESTI ENDOKRINOG SUSTAVA U: Pedijatrija 8th ed.

Zagreb: Školska knjiga 2016;str.602 tablica 15.4.0

<b>Konatalna hipotireoza</b>	
Nedostatak joda (endemski kretinizam)	*
Djelomična ili potpuna atireoza	
Maldescentna ili ektopična štitna žlijezda	
Nasljedni enzimski defekti u sintezi hormona štitne žlijezde	
Nedostatak TRH	
Nedostatak TSH	
Transplacentalni prijelaz tirostatika ili joda	
<b>Stečena hipotireoza</b>	
Operativno odstranjena štitna žlijezda	
Terapija radioaktivnim jodom <sup>131</sup> J	
Hipotireoza inducirana strumogenima: tirostatici, jod u velikim količinama, kobalt, litij	
Kronični limfocitni (Hashimotov) tiroiditis	

S obzirom na patogenezu bolesti dijelimo ju na primarnu (poremećaj u štitnjači), sekundarnu (poremećaj u hipofizi, manjak TSH) i tercijarnu (poremećaju u hipotalamusu, manjak TRH).

Hipertireoza nastaje zbog pojačanog stvaranja hormona štitnjače. Najčešće je hipertireoza prouzrokovana difuznom hiperplazijom štitnjače (Gravesova ili Basedovljeva bolest). Rjeđe može biti posljedica Plummerove bolesti (toksični adenom), nodozne toksične strume, karcinoma štitnjače.

Gravesova bolest je autoimuna, multisistemska bolest, koju karakterizira uz hipertireozu, promjene na očima (egzoftalmus) i dermopatije. Kod djece se rijetko susreću dermopatije. Dolazi do stvaranja stimulirajućih autoantitijela na receptore za TSH (TSA), koji se onda natječu sa TSH za vezanje za receptore. Ista ta antitijela vežu se i na receptore u retrobulbarnom tkivu, očnim mišićima, potkožnim mukopolisaharidima, što je onda uzrok ekstratiroidnim manifestacijama. Često se bolest povezuje i sa drugim autoimunim bolestima, kao npr. Hashimotovim tireoiditisom, Addisonovom bolesti, pernicioznom anemijom, miastenijom gravis. Bolest je česta upravo u razdoblju puberteta, kod djevojčica.

Hashimotov tireoiditis također je autoimuna bolest koja najčešće započinje eutireozom, pa slijedi hipotireoza, a rijetko može započeti sa hipertireozom. Najčešći je uzrok stečene hipotireoze, smatra se da je etiološka osnova ista kao i kod Basedovljeve bolesti. Dolazi do stvaranja abnormalnih epitelnih stanica i limfocitne infiltracije štitne žlijezde. Bolest je 5 puta učestalija kod djevojčica. Također povezana je i sa drugim autoimunim bolestima. (2,3,4)

Paratiroidne žlijezde sastoje se od 2 para, gornjih i donjih. Gornji par nastaje iz četvrte faringealne vreće, a donji nastaje iz treće faringealne vreće kao i štitnjača.

Hipoparatiroidizam definiramo kao manjak parathormona, kod djece najčešći je idiopatski hipoparatiroidizam. Radi se o autoimunoj bolesti, koja je isto tako udružena s drugim autoimunim bolestima kao npr. alopecija areata, mukokutana kandidijaza, Addisonova bolest, perniciozna anemija. Od ostalih rjeđe se javljaju tranzitorni neonatalni hipoparatiroidizam, kongenitalni trajni hipoparatiroidizam, hipoparatiroidizam uzrokovan tiroidektomijom.

Pseudohipoparatiroidizam je autosomno dominantna bolest u kojoj postoji nasljedna rezistencija ciljnih organa na paratiroidni hormon i druge peptidne hormone. Paratiroidne žlijezde normalne su veličine ili su hiperplastične, a koncentracije parathormona u krvi su

povišene. Koncentracije kalcija su normalne ili niže, dok su koncentracije fosfora ili normalne ili visoke.

Hiperparatiroidizam definiramo kao pojačanu vrijednost parathormona, postoji primarni, sekundarni i tercijarni oblik. Primarni hiperparatiroidizam se kod djece javlja rijetko, najčešće nastaje kao posljedica hiperplazije ili adenoma paratireoidne žlijezde. Sekundarni oblik nastaje kao posljedica kroničnih bubrežnih bolesti, prisutni su hipokalcemija i hiperfosfatemija, što će rezultirati pojačanim lučenjem parathormona ili kao posljedica rahitisa, gdje imamo manjak vitamina D ili kod malapsorpcijskih sindroma. (2,3,4)

Nadbubrežna žlijezda nalazi se na gornjem polu bubrega, duboko u masnom tkivu. Žlijezda je građena od dva dijela; kore i srži. Kora se razvila iz mezoderma, dok srž potječe od ektoderma. Zanimljivo je da u novorođenčati relativna masa nadbubrežne žlijezde 20 puta veća od odrasle, zbog ubrzanog rasta kore. Kora nadbubrežne žlijezde građena je iz tri zone; glomeruloza, fascikulata i retikularis. Zona glomerulosa zadužena je za stvaranje aldosterona, dok fascikularna i retikularna produciraju glukokortikoide i androgene hormone. Srž je izgrađena od kromafinog tkiva, koje imaju bitnu ulogu u produkciji katekolamina (adrenalina, noradrenalina i dopamina).

Glavni kontrolni mehanizam za glukokortikoide i androgene je ACTH (adrenokortikotropni hormon), dok su za aldosteron zaduženi renin-angiotenzinski sustav i koncentracije Na, K u plazmi.

Kortizol ima dnevni ritam lučenja, rano ujutro su mu vrijednosti najviše dok su navečer najniže. Valja znati da se dnevni ritam sekrecije razvija tek nakon treće godine živote.

Kortizol cirkulira u plazmi najčešće vezan za globuline. Isto tako treba se istaknuti da su u prvih godina života koncentracije aldosterona i reninska aktivnost plazme puno više nego

kasnije. Uloga aldosterona je stimuliranje reapsorpcije  $\text{Na}^+$  (i vode) i  $\text{Cl}^-$  izmjenom s  $\text{K}^+$  i  $\text{H}^+$  ionima.

Od androgena u kori se stvaraju dehidroepiandrosteroni, dehidroepiandrosteron sulfat i androstendioni.

Brojne prirodene i stečene bolesti hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde dovede do razvoja adrenokortikalne insuficijencije i smanjenog lučenja kortizola, aldosterona ili androgena. Addisonova bolest, Waterhouse-Friderichsenov sindrom, adrenalna hemoragija, aplazija nadbubrežne žlijezde samo su neke od bolesti koje će dovesti do adrenokortikalne insuficijencije.

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je prirodena monogeniski nasljedna metabolička bolest, koja se prenosi autosomno recesivno i koju definira enzimski manjak. Rezultirati će pojačanom aktivnošću kore nadbubrežne žlijezde i pojačanim lučenjem androgena. Najčešći oblik KAH-a je manjak 21-hidroksilaze koji se u kliničkoj slici vidi kao virilizacija ženskog spolovila, a u dječaka tamniji skrotum. U ranoj dojenačkoj dobi manifestira se adrenalnom insuficijencijom.

Cushingov sindrom rijedak je kod djece, a nastaje kao posljedica hiperfunkcije kore nadbubrežne žlijezde što će rezultirati pojačanim lučenjem kortizola. Kod manje djece najčešće nastaje kao posljedica malignog tumora kore, dok je kod starije djece najčešći uzrok bilateralna hiperplazija kore zbog hipersekrecije ACTH. Također često se Cushingov sindrom pojavljuje kod djece na dugotrajnoj terapiji ACTH-om ili glukokortikoidima.

Hiperaldosteronizam se dijeli na primarni i sekundarni. Dok primarni nastaje kao posljedica pojačane sekrecije aldosterona iz nadbubrežne žlijezde, uzrok sekundarnog je ekstraadrenalnog podrijetla.

Connov sindrom (primarni hiperaldosteronizam) najčešće je uzrokovan ili adenomom ili difuznom hiperplazijom kore nadbubrežne žlijezde. Dominatno se može istaknuti arterijska hipertenzija, glavobolja, slabost u mišićima, iscrpljenost, parastezije, paraliza, niski rast, polidipsija i poliurija. Povišene su vrijednosti aldosterona u krvi i urinu, reninska je aktivnost niska u plazmi i zamjećuje se i hipokalijemija.

Feokromocitom je benigni tumor srži nadbubrežne žlijezde, češći je u djevojčica. Ponekad se javlja u sklopu MEN II (multipla endokrina neoplazija tip II) zajedno s medularnim karcinomom štitnjače, adenomom paratiroidne žlijezde i neurokutanim sindromom (neurofibromatoza, tuberozna skleroza). Karakterizira ga pojačano stvaranje katekolamina iz tumora, javlja se uglavnom u paroksizmima, napadajima. (2,3,4)

Kod dječaka pomoću sertolijevih stanica, a kod djevojčica pomoću granuloza stanica stvaraju se aktivin i inhibin koji će stimulirati ili inhibirati lučenje folikulo stimulirajućih hormona (FSH). U testisima Leydigove stanice zadužene su za stvaranje testosterona, koji se kasnije u perifernim tkivima pretvara u dihidrotestosteron. U doba prepuberteta koncentracije testosterona su jednake kod djevojčica i dječaka. U pubertetu će kod dječaka pod utjecajem luteinizirajućeg hormona (LH) doći do porasta razine testosterona i doći će do ispoljavanja muških sekundarnih spolnih oznaka, ubrzanog rasta i koštanog dozrijevanja.

U ovarijima dolazi do stvaranja estrogena, koji se isto tako dobiva i u kori nadbubrežne žlijezde, te konverzijom iz androgena. Također ovarij stvara i progesteron, koji također nastaje i u kori nadbubrežne žlijezde i u testisima. Kako kreće pubertet tako će se pod utjecajem FSH povećati koncentracija estrogena i doći će do razvoja ženskih sekundarnih spolnih oznaka, ubrzanog rasta i koštanog dozrijevanja.



Do hipofunkcije testisa može doći zbog promjena u samom testisu, onda govorimo o primarnom hipogonadizmu, karakterizira ga povišene vrijednosti LH, FSH, a smanjene su vrijednosti spolnih hormona, radi se o hipergonadotropnom hipogonadizmu.

Nadalje ako su promjene nastale u hipofizi, zamjećuje se manjak gonadotropnih hormona i spolnih hormona, govorimo o sekundarnom hipogonadizmu, tj hipogonadotropnom hipogonadizmu. I konačno ako su promjene u hipotalamusu, tj imamo nedostatak hipotalamičkih rilizinških hormona za gonadotropine, govorimo o tercijarnom hipogonadizmu.

Kriptorhidizam je jedna od češćih kongenitalnih anomalija, a nerijetko izaziva infertilnost u odrasloj dobi. Testisi se nisu spustili u skrotum tokom zadnjeg tromjesječja trudnoće, a razlozi za to su brojni. Moguće su anatomske opstrukcije, u oko 30% nedonoščadi, 3-4% novorođenčadi testisi se ne nalaze u skrotumu pri rođenju. Često su takvi testisi smanjeni, povezani su sa ingvinalnom hernijom i skloniji su malignoj alteraciji.

Ginekomastija je benigno povećanje muških grudi. Javlja se u oko 60% dječaka za vrijeme puberteta, a uzrok joj nije razjašnjen, spontano nestane kroz par mjeseci.

Također ako postoje promjene u ovariju govorimo o primarnom hipogonadizmu ili hipergonadotropnom hipogonadizmu, ako su pak promjene vidljive u hipofizi, tj imamo manjak gonadotropina govorimo o hipogonadotropnom hipogonadizmu ili sekundarnom hipogonadizmu, a ako postoji manjak hipotalamičkih oslobađajućih hormona govorimo o tercijarnom hipogonadizmu. Neki od najčešćih uzroka primarnog hipogonadizma su Turnerov sindrom, miješana gonadalna disgeneza, čista gonadalna disgeneza, terapija citostaticima. Sa sekundarnim hipogonadizmom povezuju se Prader-Willijev sindrom, Carpenterov sindrom, Laurence-Moon-Biedlov sindrom.(2,3,4)

Epifiza je neuroendokrini organ, građena je od parenhima i glija stanica. Nakon što pubertet završi ona ovapni. Iako ne znamo točno koja je njena funkcija zna se da smanjenjem njene

funkcije dolazi do preuranjenog puberteta, a pojačanjem njene funkcije do zakašnjelog puberteta.

Preuranjeni se pubertet definira razvojem sekundarnih spolnih oznaka prije osme godine kod djevojčica, a devete godine kod dječaka. Postoji pravi i lažni preuranjeni pubertet. Kod pravog preuranjenog puberteta doći će do aktivacije hormona koji oslobađa gonadotropine ( GnRH) i cijelog hipotalamo-hipofiza-gonadalnog sustava. On će upotpunosti imitirati fiziološki pubertet, doći će do razvoja sekundarnih spolnih oznaka ali i rasta spolnih žlijezda, uvijek je izoseksualan. Imat ćemo i porast koncentracija gonadotropina i spolnih hormona.

Kod lažnog preuranjenog puberteta postoji ili poremećaj u gonadama ili nadbubrežnim žlijezdama koje luče povećane količine steroida. Njega karakterizira razvoj samo sekundarnih spolnih oznaka ne i povećanje spolnih žlijezda, on može biti i izoseksualan, ali i heteroseksualan. Koncentracija spolnih hormona je povišena, dok je koncentracija gonadotropina u krvi niska. (2,3,4)

Dijabetes melitus jedan je od češćih bolesti u djece, a vodeći je uzrok mortaliteta i morbiditeta odraslih. Glavna karakteristika šećerne bolesti u djece je apsolutni nedostatak inzulina, stoga u terapiji mora biti inzulin, pa se ovakav oblik naziva dijabetes tip I. Klasični simptomi su poliurija, polidipsija i polifagija, gubitak na težini. Drugi tip šećerne bolesti je dijabetes tip II, javlja se periferna rezistencija na inzulin ili nedostatno lučenje inzulina. Iako je tipičan za odrasle danas se sve češće viđa i kod mlađih osoba. (2,3,4)

## **2.SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je upoznavanje dinamičkih testova u pedijatrijskoj endokrinologiji. Pošto se sa poremećajima endokrinog sustava susrećemo svakodnevno, šećerna bolest, hipertireoza ili pak poremećaji rasta učestala su pojava, želja mi je bila više saznati o mogućnostima dijagnostike. Ako se na vrijeme otkriju i započnu liječiti ove bolesti ne moraju biti tako teške i pojedinac može voditi gotovo normalan život uz njih. Isto tako ako ih se na vrijeme dijagnosticira neke se mogu izbjeći, a kod ostalih spriječiti komplikacije.

### **3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **Dinamički testovi u pedijatrijskoj endokrinologiji**

##### **Hormon rasta**

###### *1.Skrining test za Deficit hormona rasta:*

Da bismo detektirali deficit hormona rasta najčešće koristimo IGF-1 (Inzulinu sličan faktor rasta 1) i IGFBP-3 (Inzulinu sličan faktor rasta vezajući protein - 3). IGF-1 se izlučuje iz jetre i hrskavice kao odgovor na hormon rasta i stimulira brojne anaboličke i mitotske učinke hormona rasta. IGF-1 se često veže na specifične vezajuće proteine. Razina IGF-1 ovisna je o dobi, spolu i ishrani kod djece, sa značajnim porastom u pubertetu. Razine IGF-1 nisu visoko specifične za deficit hormona rasta. Niže vrijednosti viđaju se i kod djece sa defektima na receptorima ili postreceptorskim defektima hormona rasta, poremećajima štitne žlijezde, zakašnjelim pubertetom, diabetesom i malnutricijom. IGFBP-3 puno je manje određen dobi, spolom ili ishranom od IGF-1. Djeca koja su na centilnim krivuljama rasta i mase ispod 5 centile s pozitivnom obiteljskom anamnezom, djeca koja imaju sindrome povezane sa niskim rastom, djeca koja imaju moguća oštećenja hipofize kao posljedica kemoterapije, radioterapije ili ozljeda glave su kandidati ovog skrining testa. Nikakve posebne pripreme i lijekovi nisu potrebni. Laboratorij zahtijeva plazmu za određivanje IGF-1, dok neki zahtijevaju serum za određivanje IGFBP-3. Za test je najbolje uspoređivati vrijednosti IGF-1 kod djece koja su niskog rasta bez deficita hormona rasta sa djecom koja su niskog rasta i imaju deficit hormona rasta. IGF-1 ima ograničenu specifičnost u detekciji deficita hormona rasta, pa se tako može dogoditi da su niže vrijednosti IGF-1 viđene kod zdravog djeteta ,uglavnom onih mlađih od 5

godina. Oko 50% nižih vrijednosti IGF-1 nisu povezane sa deficitom hormona rasta, nego sa defektima receptora ili postreceptorskih struktura. (1,5)

### **Tablica 2. Vrijednosti inzulinu sličnog faktora rasta – 1 kod djece normalne visine**

Preuzeto iz Urednik: Fima Lifshitz, Hormone Measurements and Dynamic Tests in Pediatric Endocrinology U: Pediatric Endocrinology u 4th ed. New York : Marcel Dekker 2003; str. 938, table 1.

Age	Males (ng/ml)	Females (ng/ml)
2 mo–6 yr	17–248	17–248
6–9 yr	88–474	88–474
9–12 yr	110–565	117–771
12–16 yr	202–957	261–1096
16–26 yr	182–780	182–780
<26 yr	123–463	123–463

From Ref. 6.

Normalne vrijednosti IGFBP-3 se kreću između 25000-100000 ng/ml, vrijednosti ispod 24000 ng/ml ukazuju na deficit hormona rasta, dok se malo povećane vrijednosti javljaju u doba puberteta. Iako 43% zdrave djece koja su niža imaju niže vrijednosti IGFBP-3 valja zaključiti da je ovaj test od velike pomoći. Problem je također u tome što su testovi skupi, imaju nuspojave i zahtijevaju posebne uvjete. (1,6)

### **2. Test sa argininom**

Test funkcionira na način da dajući arginin, potičemo lučenje inzulina i dopamina koji suprimiraju lučenje somatostatina. Dijete treba biti natašte, tj nakon večere ne bi smjelo ništa jesti. Lijek se mora naručiti. Nakon što se uzme uzorak seruma, aplicira se arginin HCl (0.5g/kg do max 30g) intravenozno kroz 30 minuta. Ako se daje u kombinaciji arginin s L-dopom, onda L-dopa ide oralno odmah nakon što smo uzeli uzorak krvi. Nakon toga slijedi

davanje arginina. L-dopa se daje u dozama: 125mg za djecu ispod 13.5kg, 250mg za djecu između 13.5 i 31.5kg i 500 mg za djecu iznad 31.5kg. Krv za utvrđivanje hormona rasta uzima se odmah nakon testa i 30,60,90,120 min nakon. Kod davanja L-dope za očekivati je mučninu i povraćanje,tako da se na to treba pripremiti. Dijete treba poleći i dati vode kada god traži, nikako ne prestat uzimati krvne uzorke. (1)

### ***3.Vježbanjem inducirano lučenje hormona rasta***

Test se provodi kao skrining test za hiperaktivniju djecu. 3 do 4 sata prije testiranja djeca nebi smjela jesti. Dijete treba 20 minuta blago vježbati, znači ići stepenicama gore i dolje, trčati po hodniku i 20 minuta voziti bicikl. Nakon toga bi otkucaji srca trebali biti veći od 120/min. Uzima se uzorak krvi nakon vježbanja i 20 i 40 minuta nakon. Djeca mogu slobodno piti vodu. Odmah nakon što se izvadi krv dijete može jesti i piti. Iako je test jeftin, siguran i jednostavan 1/3 djece neće imati odgovor u obliku lučenja hormona rasta.(1,7)

### ***4.Test opterećenja inzulinom***

Ovaj se test općenito smatra zlatnim standardom, ali pošto je riskantan zahtjeva dodatan oprez. Govorimo o testu kod kojeg možemo imati lažno pozitivne, a ponekad i lažno negativne rezultate. Lažno pozitivni bi bili kod one djece koja neće lučiti hormon rasta nakon davanja inzulina, ali će ga lučiti kad ćemo im dati neki drugi stimulans,što se može vidjeti kod inzulinske neosjetljivosti,što vodi prema neadekvatno induciranoj hipoglikemiji.Za lažno negativne rezultate je obrnuto. Test se ne preporuča novorođenčati niti maloj djeci jer su puno osjetljiviji na inzulin, kao niti onima sa suspektnim hipopituitarizmom ili adrenalnom insuficijencijom. Dijete nakon ponoći treba biti natašte, treba pripremiti 50% otopinu glukoze i 25 ml siringe. Intravenozno davanje fiziološke otopine NaCl-a se preporuča u manje djece. Kod djece starije od 4 godine dajemo 0.1 jedinicu/kg inzulina. Za mlađu djecu doza od 0.05 jedinica/kg je najčešće dovoljna. Ako se daje novorođenčetu doza mora biti 0.01 jedinica/kg i

daje se pod strogim nadzorom. Uzorak seruma uzima se 15,30,45 i 60 min prije davanja inzulina. Razina glukoze se treba stalno mjeriti, vrijednost treba pasti za 50% od osnovne vrijednosti ili za 40mg/dl. Makar malo teža hipoglikemija mora se izbjeći zbog mogućih posljedica kao npr. napadaji, koma ili smrt. Iz svakog uzorka krvi treba se detektirati razina glukoze. Ako dijete pokazuje znakove hipoglikemije (razina glukoze pala ispod 40 mg/dl, ubrzani puls, dijaforeza, oznojeno, letargično), a znakovi se ne slažu sa sljedećim vađenjem krvi, dajemo 50% otopinu glukoze (1g/kg). Ako se ovo dogodi ne smije se prestat uzimat uzorak krvnog seruma po rasporedu. Kad se završi testiranje ili se treba dati djetetu otopinu glukoze (0.5-1g/kg) ili dijete treba jesti i piti. Treba provjeriti da li je dijete sve pojelo, da se ne bi dogodilo da sve ispovrati. Pacijenta monitoriramo sve dok nam vrijednosti glukoze ne budu normalne. 20 minuta nakon davanja glukoze trebalo bi doći do pojačanog lučenja hormona rasta, iznad 10 ng/ml. Sve vrijednosti ispod ukazuju na deficit. Lažno pozitivni nalazi se javu u oko 20% slučajaja djece niskog rasta i odgođene koštane zrelosti.(1)

### ***5.L-dopa test***

Ovaj se test najčešće koristi kao drugi glavni test za potvrdu dijagnoze deficita hormona rasta. Ništa se ne bi smjelo jesti od večere. L-dopa se daje oralno odmah nakon vađenja krvi. L-dopa se daje u dozama: 125mg za djecu ispod 13.5kg, 250mg za djecu između 13.5 i 31.5 kg i 500 mg za djecu iznad 31.5kg. Krv se vadi odmah nakon testiranja i 30,60,90 i 120 minuta nakon. Barem bi jedan od nalaza trebao imati vrijednosti ispod 10ng/ml. Obično vrijednosti sa visokim razinama hormona rasta nađu se kod završnih mjerenja. Mučnina i povraćanje su česte nuspojave. Krv se bez obzira na to treba vaditi. Djeca trebaju ležati i mogu piti vodu za vrijeme zahvata.(1)

## Štitna žlijezda

### *1. Test supresije T3*

Test se koristi u dijagnostici tireotoksikoze. Dajući trijodtironin akumulacija radioaktivnog joda bi trebala pasti za više od 50%. Ako akumulacija radioaktivnog joda nastavi dalje rasti nakon davanja T3, tada se može ustanoviti da žlijezda ima autonoman čvor i da najvjerojatnije postoji rizik da pacijent razvije tireotoksikozu. Bilo kakva terapija koja bi mogla utjecati na funkciju štitnjače ukida se tjedan dana prije testiranja. Trijodtironin se daje na usta kroz 7-10 dana. Provjere razine radioaktivnog joda rade se prije i nakon tretmana. Razina radioaktivnog joda bi trebala pasti za 50% od normalnih vrijednosti. Ako ne dođe do supresije to upućuje na autonomiju žlijezde. Nikakve nuspojave nisu zabilježene, iako se trudnicama ne preporuča izvođenje ovog testa. (1,8)

### *2. Test stimulacije s tireotropinom*

Danas se ovaj test koristi dominantno u dijagnostici sekundarnog hipotireoidizma. Pacijent treba prestat uzimati bilo kakvu terapiju koja bi mogla poremetiti funkciju štitne žlijezde, a također prestaje se uzimati i aspirin barem 1 tjedan prije testiranja. TRH (hormon koji oslobađa tireotropin)) se daje intravenozno kroz 90 sekundi. Uzorci krvi trebaju se prikupiti prije davanja TRH, kao i svakih 15 minuta unutar 1.sata nakon testiranja. Uzorak analiziramo na trijodtironin i tiroksin, isto kao i na TSH i prolaktin. Razine TSH bi trebale porasti za 5-10 puta od bazalnih vrijednosti, pik će biti 15-30 minuta nakon davanja TRH. TRH može uzrokovati porast krvnog tlaka stoga je kontraindiciran kod osoba sa hipertenzijom ili kardiovaskularnim bolestima. Za vrijeme davanja TRH osoba može osjetiti pojačanu potrebu za mokrenjem, pa se stoga preporuča pacijente savjetovati da se pomokre prije testiranja. Od ostalih nuspojava javljaju se mučnina, povraćanje i crvenilo lica. Sve te nuspojave traju jako kratko, svega 30-90 sek. Iako se ne traži bilo bi dobro nakon večere biti natašte.(1)



## Prolaktin

### *1. Test stimulacije s tireotropinom*

Najčešće se ovaj test upotrebljava da bi dokazali abnormalnosti u lučenju prolaktina. Iako nam je mehanizam nepoznat, TRH potiče lučenje prolaktina. Pacijent ne smije minimalno tjedan dana prije testiranja koristiti lijekove za štitnjaču kao i aspirin. Kako bi pacijentu bilo ugodnije savjetuje se da se pomokri prije testiranja. Nakon što se izvadi krv daje se TRH intravenozno kroz 90 sek. Kod zdrave djece bi vrijednosti prolaktina trebale porasti 3-5 puta. Pik se najčešće javlja kroz 15-30 minuta od davanja TRH. TRH može uzrokovati porast krvnog tlaka stoga je kontraindiciran kod osoba sa hipertenzijom ili kardiovaskularnim bolestima. Za vrijeme davanja TRH osoba može osjetiti pojačanu potrebu za mokrenjem, pa se stoga preporuča pacijente savjetovati da se pomokre prije testiranja. Od ostalih nuspojava javljaju se mučnina, povraćanje i crvenilo lica. Sve te nuspojave traju jako kratko, svega 30-90 sek. Iako se ne traži bilo bi dobro nakon večere biti natašte.(1)

## Doštitna žlijezda

### *1. EDTA test*

Etilenediamin tetraoctena kiselina (EDTA) direktna je metoda za dijagnostiku poremećaja paratiroidne žlijezde, što uključuje i hipoparatiroidizam i pseudohipoparatiroidizam. EDTA se izlučuje putem mokraće vezana na kalcij. EDTA smanjuje razinu kalcija u serumu. Kod zdravog djeteta će nakon djelovanja EDTA-e paratiroidna žlijezda lučiti paratiroidni hormon i omogućiti preraspodjelu kalcija iz rezerva i uspostavljanje ponovno normalnih koncentracija kalcija u serumu unutar 12 sati. Djeca su natašte od večere i za vrijeme testiranja bi se trebala leći. EDTA se daje intravenozno u infuziji, 50 mg/kg EDTA-e u 300 ml 5% dekstrona kroz sat vremena. Kako bi se smanjila nelagoda na strani gdje je uzeta infuzija, stavlja se u otopinu prokain hidroklorid (1-2%) ili lidokain. Krv se vadi prije nego što se test napravi, odmah

nakon što se testira i 4,8,12 sati nakon infuzije. Isto tako serum se može upotrijebiti kako bi odredili razine paratiroidnog hormona i kalcitonina. Vrijednosti kalcija prije testa su u granicama normale, dok se nakon infuzije EDTA-e vrijednosti smanjuju za 2-3 mg/dl. Nemogućnost vraćanja koncentracije kalcija na normalne vrijednosti 12 sati nakon davanja EDTA-e upućuje na smanjenje funkcije paratiroidne žlijezde. Od nuspojava mogu se javiti parestezija lica i udova. Pozitivni Chvostekov ili Trousseauov znak mogu se vidjeti bilo kad kroz 24 sata. Pacijenta se isto tako detaljno treba pratiti kako bi se pravilno zbrinula tetanija ili napadi. (1,9)

## **Testovi za feokromocitom**

### ***1. Glukagonski test***

Feokromocitom je u dječje dobi jako rijedak. Problem je u tome što lučenje katekolamina više nije regulirano od strane srži nadbubrežne žlijezde. Pacijenti bi se trebali odmarati mirno u supinacijskom položaju bez okolišnog stresa ili smetnje. Prvo vadimo krv, a zatim započinjemo test davajući intravenozno 0.5 mg glukagona. Krv se treba izvaditi 5,10 minuta prije davanja glukagona i 5,10,20,30 minuta nakon davanja glukagona. Plazma bi se trebala analizirati zbog vrijednosti katekolamina odmah nakon davanja glukagona i 5,10 minuta nakon. Kod zdrave djece nebi smjelo doći do porasta tlaka. Ako 0.5 mg glukagona neće izazvati porast tlaka, povećat ćemo dozu na 1mg u intravenoznom bolusu. Ako dođe do značajnog porasta tlaka i katekolamina kroz 5-15 minuta od davanja glukagona sumnja se na feokromocitom. Pacijenti bi trebali biti opušteni za vrijeme testiranja. (1,10)

## Testovi za akromegaliju

### *1. Glukoza test za supresiju hormona rasta*

Pojedinci sa autonomnim lučenjem hormona rasta neće reagirati na glukozu, tako da prestanu lučiti hormon rasta. To se viđa u bolestima kao što je i akromegalija. Pacijent treba biti natašte od večere. Nakon uzimanja uzoraka krvnog seruma daje se glukoza; 1.75 g/kg/TT do maksimalnih 75 g oralno. Serum se uzima prije davanja glukoze te svakih 30 min kroz 2 sata. Vrijednosti hormona rasta padaju za 5 ng/ml. Ako su vrijednosti ispod 10 ng/ml to će potvrditi dijagnozu manjka hormona rasta. Prema potrebi pacijenti mogu piti i hodati za vrijeme testiranja.(1,11)

## Gonade

### *1. Gonadotropinski test spavanja*

Test je koristan kod pacijentica kod kojih se sumnja na sindrom policističnih jajnika i kod sumnje na preuranjeni pubertet. Nikakve posebne pripreme nisu potrebne. Iz seruma se utvrđuju vrijednosti LH, FSH svakih 20 min kroz 12 sati. Kod manje djece to može biti problem tako da se njima krv vadi svakih 30 min kroz 12 sati. Normalna prepubertetska djeca nemaju nokturalne epizode kod lučenja gonadotropina. Ne očekuju se nikakve nuspojave.(1)

### *2. GNRH (Factrel) odgovarajući test*

Test se koristi za dijagnostiku disfunkcije hipofize u djece koja imaju preuranjeni ili zakašnjeli pubertet. Pomaže nam da detektiramo da li je poremećaj centralno ili periferno smješten. Kod djece sa preuranjenim pubertetom je periferna disfunkcija (testotoksikoza, McCune-Albright sindrom i sindrom policističnih jajnika) povezana sa hipogonadotropizmom, a hipergonadotropizam se povezuje sa disfunkcijom središnjeg živčanog sustava (hamartom, kraniofaringeom). Kod djece sa zakašnjelim pubertetom,

periferna disfunkcija povezana je s hipergonadotropizmom (Turnerov sindrom), a hipogonadotropizam se povezuje sa disfunkcijom središnjeg živčanog sustava (Kallmanov sindrom, Prader Willijev sindrom, konstitucionalni zaostatak). Test je isto tako vrlo koristan za određivanja veličine štete prouzrokovane radio ili kemo terapijom kod djece sa leukemijom ili tumorom na mozgu. Preporuča se biti od večere natašte, test će se napraviti ujutro sljedećeg dana. GNRH se daje intravenozno u bolusu od 10 do 100 mjerna jedinica. Uzorak seruma vadimo 15 minuta prije davanja GNRH, pa nakon davanja vadimo u 15, 30, 45, 60, 90 minute. Odgovor na testiranje se mijenja u zavisnosti o dobi, spolu i razvoju. Nakon 6. mjeseca i prije puberteta su vrijednosti LH, FSH uglavnom manje od 2 IU/J. Nakon stimulacije GNRH ako je vrijednost manja od 5 IU/J javlja se hipogonadotropizam, a vrijednosti iznad 50 IU/L se viđaju kod hipergonadotropizma. Pacijenti su slobodni, mogu se šetati za vrijeme testiranja. (1)

## Testovi za dijabetes insipidus

### *1. Test odsutstva vode*

Najčešće ovaj test koristimo kako bi se dijagnosticirao dijabetes insipidus i kako bi se moglo razlučiti radili se o neurogenom (hipotalamus kao centar), nefrogenom (bubreg kao centar) ili primarno radili se o polidipsiji (neprikladno žeđanje ili psihogeni dijabetes insipidus).

Lijekove za dijabetes insipidus sa vazopresinom, desmopresinom ili analogima se treba prestat uzimati 48-72h prije protokola. Treba pripaziti na mogućnost dehidracije, nakon prestanka uzimanja lijekova. Nakon što smo izmjerili prve uzorke plazme i urina, hrana i voda se zabranjuju kroz 3h. Na samom kraju zabrane ponovo se uzimaju uzorci urina i plazme.

Nikakvu hranu niti piće se tijekom protokola ne smije konzumirati. Uzete uzorke urina i plazme koristimo za evaluaciju urinskog osmolaliteta kao i plazmatskog osmolaliteta. U bilo koje vrijeme za vrijeme testiranja ako su vrijednosti urinskog osmolaliteta iznad 400 mOsm/kg, a normalan je plazmatski osmolalitet; 275-300 mOsm/kg možemo eliminirati

dijabetes insipidus kao dijagnozu. Ali ako su vrijednosti urinskog osmolaliteta manje od 300 mOsm/kg sa normalnim plazmatskim osmolalitetom govorimo ili o prekomjernoj hidraciji ili o dijabetesu insipidusu. Nakon 3 sata bez uzimanja vode, pojedinci koji su prekomjerno hidrirani ili imaju dijabetes insipidus mogu i dalje imati vrijednost urinskog osmolaliteta ispod 30 mOsm/kg. Makar pojedinci koji su prekomjerno hidrirani imaju plazmatski osmolalitet između 275 i 290 mOsm/kg dok plazmatski osmolalitet iznad 290 mOsm/kg upućuje na dijabetes insipidus. Za vrijeme testiranja mora se paziti da pacijenti potajno ne uzimaju vodu, a opet niti da dođe do dehidracije.(1,12)

## **Testovi za regulaciju serumske glukoze**

### ***1.Glukoza tolerancijski test***

Test nam pomaže u detekciji inzulinske rezistencije, smanjene tolerancije na glukozu (povezana je sa hipertenzijom, pretilosti, hiperlipidemijom i inzulinskom rezistencijom) ili hiperosjetljivosti. Test mora sadržavati vrijednosti inzulina kako bi mogli donijeti pravu dijagnozu. Vrijednost ispod 6.05 mmol/L smatra se gornjom granicom normalnog FPG (fasting plazma glukoza). Kod smanjene tolerancije FPG je između 6.1-7 mmol/L, a ako je veći od 7 mmol/L to nas upućuje na sumnju u dijabetes melitus, a ako su vrijednosti FPG-a manje od 7 mmol/L imamo veliku sumnju na dijabetes, ali za potvrdu trebamo napraviti oralni glukoza tolerant test (OGTT). Intravenozno dajemo glukozu kod onih pacijenta koji imaju gastrointestinalne smetnje ili ne toleriraju glukozu dobivenu na usta. Isto tako intravenozno dajemo glukozu kod onih koji imaju veliki rizik da razviju dijabetes melitus ili ga već imaju. 3 dana prije testa pacijenti trebaju biti na ugljikohidratnoj ishrani (60% kalorija trebaju biti ugljikohidrati). Pacijenti trebaju biti natašte nakon večere ili nakon ponoći noć prije testiranja. Bilo kakvi lijekovi koji bi mogli dovesti do hipo ili hiperglikemije se trebaju izbaciti. Nakon što izvadimo krv dat ćemo otopinu glukoze; 1.75 g/kg/TT do max 75 g na usta. Krv se vadi

odmah nakon davanja i 30,60,90 minuta kao i nakon 2,3,4 sata od davanja glukoze. Urin analiziramo na šećer i keton kroz testiranje.

Očekivane vrijednosti:

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze ispod 7.7 mmol/L osoba je zdrava.

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze iznad 7.7 mmol/L, ali manja od 11.1 mmol/L radi se o smanjenoj toleranciji na glukozu (impaired fasting glukoza).

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze iznad 11.1 mmol/L radi se o šećernoj bolesti.

Nakon što izvadimo krv, dajemo otopinu glukoze; 0.5g/kg/TT intravenozno kroz 3-4 minute.

Bilo bi bolje da otvorimo dva venska puta, jedan za otopinu glukoze, a drugi za vađenje krvi.

Krv se vadi odmah nakon davanja glukoze i 1,3,5,10,20,30,45 i 60 minuta nakon davanja.

Normalne vrijednosti inzulina za djecu veću od 8.g je iznad 100 mikroU/ml. Normalne vrijednosti za djecu između 3. i 8.g su iznad 60 mikroU/ml. Pojedinci sa povišenim rizikom od pojave šećerne bolesti imaju smanjene vrijednosti FPIR-a (first-phase insulin response), ispod 48 mikroU/ml.

Pacijenti mogu i piti i jesti za vrijeme testiranja. Test bi se trebao odgoditi za 2 tjedna nakon neke akutne bolesti. Postoji rizik od razvoja hiperosmolarnosti kod pacijenta sa povišenim vrijednostima glukoze.(1,13)

## **Kora nadbubrežne žlijezde**

### ***1.Deksametazonski test supresije***

Ovaj test koristi se u dijagnostici Cushingova sindroma ili prevelikog lučenja kortizola i/ili androgena. Također kod djevojčica ili žena sa hirzutizmom služi za diferencijaciju uzroka pojačanog lučenja androgena, da li je iz ovarija ili nadbubrega. Ako je uzrok pojačanog

lučenja jajnik ili nadbubrežna žlijezda onda neće doći do smanjenja razine androgena nakon djelovanja deksametazonske supresije. Test se nemora izvoditi u bolnici, deksametazon se može dati roditeljima da ga daju djetetu u određeno doba kod kuće i onda ga sljedeće jutro dovedu u bolnicu na vađenje krvi. Za djecu iznad 25kg dajemo 1mg deksametazona, za djecu ispod 25kg dajemo 0.5mg deksametazona pred spavanje. Krv se vadi sljedećeg dana ujutro, između 8 i 9 sati. Jutarnja koncentracija kortizola bi trebala biti ispod 2  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Djeca sa Cushingovim sindromom imaju razinu kortizola nakon deksametazonskog testa oko 4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Ta će vrijednost polagano rasti zbog ACTH induciranom hiperplazijom.(1,14)

## ***2.ACTH-test stimulacije***

Kako bismo razlučili radili se o Addisonovoj bolesti ili kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji koristimo ovaj test za evaluaciju lučenja kortizola. Pacijente se treba skinuti sa terapije koja je u interakciji sa ACTH, posebice visoke doze glukokortikosteroida. Visoke doze steroida se moraju ukinuti minimalno tjedan dana prije testiranja kako bi se omogućilo stvaranje nove biosintetske rezerve.

Ujutro nakon što izvadimo krv, dajemo intravenski u bolusu 0.25mg kortizola. 30 minuta nakon davanja kortizola ponovo se vadi krv. U svakom uzorku krvi utvrđuju se koncentracije kortizola, 17-hidroksiprogesterona i 17-hidroksipregnenolona. Koncentracija kortizola trebala bi preći preko 16  $\mu\text{g}/\text{dl}$  u uzorku krvi i prije i nakon testiranja. Vrijednosti kortizola nebi smjele biti smanjene kod osoba sa deficitom 21-hidroksilaze. Kod heterozigota sa kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom do odgovora će doći između 9 i 30  $\text{ng}/\text{dl}/\text{min}$ . Rast vrijednosti iznad 7  $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$  je normalno kod homozigota. Kako bismo utvrdili da se radi o deficitu 3, $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaze gledamo omjer između 17-hidroksipregnenolona i 17-hidroksiprogesterona, normalno je omjer ispod 10, a sve iznad upućuje na sumnju u dijagnozu deficita.(1)

### ***3. Metiraponski test***

Metirapon blokira pretvorbu iz 11-deoksikortizola u kortizol. Test služi za procjenu količine hipofizarnih zaliha ACTH-a, adrenalne insuficijencije i opsega adrenalne supresije za pacijente koji primaju glukokortikosteroidnu terapiju predugo bez razloga. Za pacijente kod kojih se sumnja na Addisonovu bolest, treba imati kortikosteroide spremne u slučaju obrnute reakcije. Isto tako osoba ne smije biti ni na kakvoj terapiji koja je u interakciji s stvaranjem ACTH, što uključuje glukokortikosteroide, lijekove koji sadrže metirapon (kao npr. difenilhidantoin) i lijekove koji mijenjaju koncentraciju 17-ketosteroida (kao npr. penicilin).

Kod 24 satnog testa: Metirapon se daje u dozi od 350 mg/m<sup>2</sup> djeci, a 750 mg odraslima, podijeljeno na 6 doza koje se daju svaka 4 sata. Uzorak krvi uzimamo prije davanja metirapona i sljedeća 3 dana nakon što smo dali. U urinu utvrđujemo koncentracije kreatinina i 17-hidroksikortikosteroida. U uzorku krvnog seruma tražimo koncentracije ACTH, kortizola i 11-deoksikortizola. Normalno bi vrijednosti 17-hidroksikortikosteroida trebale biti veće od 9 mg/m<sup>2</sup>/24h kroz metiraponsko testiranje. Vrijednosti kortizola u plazmi bi trebale biti manje od 8 µg/dl, a vrijednosti 11-deoksikortizola bi trebale biti veće od 10 µg/dl.

Kod jednokratnog testa: Metopiron se daje u dozi od 30 mg/kg do max 1g, na usta u ponoć. Krv se treba izvaditi u 8 sati i analizirati na ACTH, kortizol i 11-deoksikortizol. Prvo trebamo provjeriti vrijednosti ACTH, ako je lučenje ACTH nezadovoljavajuće, to će ukazivati da su rezerve ACTH-a u hipofizi nedovoljne za normalno lučenje ACTH-a. Vrijednosti kortizola trebale bi biti ispod 8 µg/dl, veće će vrijednosti upućivati na neadekvatnu terapiju ili pretjerano stvaranje kortizola (sumnja na Cushingov sindrom). Vrijednosti 11-deoksikortizola bi trebale biti iznad 10 µg/dl, niže vrijednosti će upućivati na adrenalnu insuficijenciju, uzrokovanu ili nemogućnosti oporavka nakon visokih doza u terapiji ili Addisonovom bolesti. Hipotenzija i povraćanje nuspojave su davanja metopirona. Prolazna vrtoglavica može se



izbjeći ako dajemo lijek uz mlijeko ili uz obrok. Pacijentova aktivnost tijekom tretmana trebala bi biti blaža. (1,15)

## 4.RASPRAVA

Hormoni su signalne molekule, tvari koje se iz žlijezda ili pojedinih organa otpuštaju u krvotok. Po svojem su sastavu najčešće bjelančevine, sastavljene od lanaca aminokiselina, mogu biti i steroidi nastali od kolesterola, peptidi, amini ili prostaglandini. Često ih se naziva i „glasnicima“ jer se vežući na receptore na površini ili unutar jedne stanice prenose poruke na drugu stanicu. Imaju vrlo važnu funkciju u organizmu, kontrolirajući rast i razvoj, reprodukciju, a također nadziru funkciju svih organa. Kontroliraju volumen tekućina kao i razinu šećera i soli u krvi. Dok jedni djeluju samo na pojedine organe, drugi hormoni utječu na čitav organizam. Luče ih žlijezde s unutarnjim izlučivanjem kao što su hipofiza, štitna i doštitna žlijezda, prsna žlijezda, gušterača, nadbubrežna žlijezda, te muške i ženske spolne žlijezde. Mozak nadzire funkciju žlijezda te omogućava njihovu međusobnu suradnju u lučenju hormona.(2,3)

U endokrinologiji možemo koristiti dvije vrste testova da odredimo prirodu lučenja hormona. Koristimo testove bazalne sekrecije gdje je potreban samo jedan uzorak krvi ili urina i dinamičke testove kod kojih je potrebno nekoliko uzoraka krvi kako bismo utvrdili funkciju hipotalamus – hipofiza - organ osi.(1)

Kod testova bazalne sekrecije vrijednost hormona dobivamo iz jednog uzorka krvi i on nam pokazuje trenutnu koncentraciju hormona u krvi, koja varira zato što hormoni najčešće imaju svoje dnevne ili čak tjedne (testosteron) ritmove lučenja. Dok korištenjem dinamičkih testova upravo se prati dinamika lučenja hormona pa se zato uzorci uzimaju nekoliko puta u određenom vremenskom periodu kako bi se moglo točno detektirati kakvo je lučenje određenog hormona.

Stoga upravo dinamičke testove koristimo kod sumnje na poremećenu funkciju hipotalamus-hipofiza-organ os. Pa tako skrining test za deficit hormona rasta upravo se i koristi kako bi se ustanovio deficit hormona rasta. Kod ovog testa najčešće se koristi IGF-1 ili IGFBP-3 zato što su razine hormona rasta teške za odrediti i protumačiti. U dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu najšće se pak primjenjuje IGFB-3 zato što je IGF-1 kod njih normalno niži. No postoje također i djeca kod kojih su vrijednosti IGF-1 i IGFBP-3 niske, pa se onda manjak hormona rasta mjeri pomoću provokacijskih testova. Test opterećenja inzulinom smatra se zlatnim standardom i najučinkovitije potiče lučenje hormona rasta. Od ostalih provokacijskih testova koji su manje opasni, ali i manje pouzdani mogu se istaknuti test s argininom, L-dopa test i provokacija lučenja hormona rasta vježbanjem. (1,5,6,7)

Kod sumnje na tireotoksikozu, odnosno pojačanu funkciju štitne žlijezde koristimo test supresije T3. Mjerimo akumulaciju radioaktivnog joda prije nego što smo dali trijodtironin i 7-10 dana nakon što smo ga dali pacijentu oralnim putem. Ako štitna žlijezda normalno radi onda bi trebalo doći do smanjenja akumulacije radioaktivnog joda za najmanje 50%, time bi se isključila sumnja na hipertireozu, ali ako se ne smanji akumulacija radioaktivnog joda onda se potvrđuje prisutnost autonomnog čvora na štitnjači. U dijagnostici sekundarnog hipotireoidizma koristi se test stimulacije TRH. Tirotropin se daje intraveozno, a uzorke krvi treba se prikupiti prije nego što se tirotropin aplicira, kao i 15,30,45 i 60 min nakon davanja. Doći će do povećanja vrijednosti TSH 5-10 puta veće od bazalnih vrijednosti, a pik će biti 15-30 minuta. Test stimulacije s tirotropinom koristi se i kod sumnje na hiperprolaktinemiju. Nakon što se izvadi krv daje se tirotropin intravenozno. Očekuje se porast koncentracije prolaktina nakon 15-30 minuta za 3-5 puta veće vrijednosti od bazalnih. (1,8)

Kod poremećaja funkcije paratiroidne žlijezde koristimo EDTA test. Najčešće se to odnosi na hipoparatiroidizam i pseudohipoparatiroidizam. EDTA se daje intravenozno u infuziji razrijeđena u 300ml 5% dekstrona kroz sat vremena, ali prije toga prvo se vadi krv. Krv ćemo vaditi i 4,8,12 sati nakon davanja infuzije s EDTA-om. EDTA će smanjiti vrijednosti kalcija. Kod zdrave djece će nakon davanja EDTA-e paratiroidna žlijezda djelovati tako što će lučiti paratiroidni hormon i tako će omogućiti preraspodjelu kalcija iz rezerva čime će omogućiti uspostavljanje normalnih vrijednosti kalcija u serumu unutar 12 sati, dok će kod hipoparatiroidizma razina kalcija ostati snižena. (1,9)

U dječjoj dobi je feokromocitom, tumor kromafinih stanica najčešće smješten u srži nadbubrežne žlijezde, vrlo rijedak. U dijagnostici koristimo glukagonski test. Krv vadimo 5-10 minuta prije davanja glukagona 5,10,20,30 minuta nakon davanja glukagona. Glukagon ćemo dati intravenozno. Kod zdrave djece neće doći do porasta tlaka, dok kod djeteta s feokromocitom dolazi do porasta tlaka i koncentracije katekolamina već nakon 5-15 minuta. (1,10)

U dijagnostici akromegaliji kod odraslih koristi se test supresije s glukozom. Prvo se izvadi krv, nakon čega se daje glukoza oralno. Krv se ponovo vadi nakon 30,60,90 i 120 minuta od davanja glukoze. Kod osobe s akromegalijom glukoza će smanjiti lučenje hormona rasta i vrijednosti će mu pasti ispod 10 ng/ml. (1,11)

Kod sumnje na sindrom policističnih jajnika ili preuranjeni pubertet u dijagnostici se može koristiti gonadotropni test spavanja. Vadimo uzorak krvi svakih 20 minuta kroz 12 sati i detektiramo vrijednosti LH,FSH. Kod manje djece vadimo krv svakih 30 minuta. Kod zdrave djece nema nokturalnih epizoda lučenja gonadotropina. Kod djece koja imaju preuranjeni ili zakašnjeni pubertet koristimo Fackrelov test. 15 minuta prije nego što se daje gonadotropin će se izvaditi krv, pa opet nakon 15,30,45,60,90 minuta. U zdrave djece od 6 mjeseci i

predpubertetske djece vrijednosti LH, FSH ostaju iste, tj. nema nikakvog odgovora, vrijednosti su obično ispod 2 IU/J. Ako vrijednosti FSH, LH budu manje od 5 IU/J radi se o hipogonadotropizmu, a ako su vrijednosti iznad 50 IU/J onda se radi o hipergonadotropizmu.

(1)

U dijagnostici dijabetesa insipidusa i kada dvojimo radi li se o neurogenom, nefrogenom dijabetesu ili o polidipsiji koristimo test odsutstva vode. Nakon što smo izmjerili prve uzorke plazme i urina, hrana i voda se zabranjuju kroz 3h. Na samom kraju zabrane ponovo se uzimaju uzorci urina i plazme. Uzete uzorke urina i plazme koristimo za evaluaciju urinskog osmolaliteta kao i plazmatskog osmolaliteta. U bilo koje vrijeme za vrijeme testiranja ako su vrijednosti urinskog osmolaliteta iznad 400 mOsm/kg (normalan je plazmatski osmolalitet; 275-300 mOsm/kg) možemo eliminirati dijabetes insipidus, no u slučaju da su vrijednosti urinskog osmolaliteta manje od 300 mOsm/kg sa normalnim plazmatskim osmolalitetom govorimo ili o prekomjernoj hidraciji ili o dijabetesu insipidusu. Nakon 3 sata bez uzimanja vode, pojedinci koji su prekomjerno hidrirani ili imaju dijabetes insipidus mogu i dalje imati vrijednost urinskog osmolaliteta ispod 300 mOsm/kg. Kod pojedinaca koji su prekomjerno hidrirani, oni imaju plazmatski osmolalitet između 275 i 290 mOsm/kg dok plazmatski osmolalitet iznad 290 mOsm/kg upućuje na dijabetes insipidus. (1,12)

Da bismo odredili radi li se o inzulinskoj rezistenciji, smanjenoj toleranciji na glukozu ili povećanoj osjetljivosti koristimo glukozu tolerancijski test. Glukoza se daje oralno svima, osim ako osobe imaju gastrointestinalne smetnje, ne toleriraju glukozu dobivenu na usta ili imaju povećani rizik za razvoj šećerne bolesti tip 2 (dijabetes mellitus) ili ga već imaju, onda će primiti glukozu intravenozno. Krv će se vaditi prije davanja glukoze, glukozu dajemo oralno i nakon 30, 60, 90 minuta i nakon 2, 3, 4 sata od davanja glukoze. Također ćemo i urin testirati na šećer i ketone za vrijeme testiranja.

Vrijednosti koje očekujemo:

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze ispod 7.7 mmol/L osoba je zdrava.

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze iznad 7.7 mmol/L, ali manja od 11.1 mmol/L radi se o smanjenoj toleranciji na glukozu.

Ako je 2 sata nakon davanja glukoze, vrijednost glukoze iznad 11.1 mmol/L radi se o šećernoj bolesti.

Nakon što izvadimo krv, dajemo otopinu glukoze intravenozno kroz 3-4 minute. Bilo bi bolje da otvorimo dva venska puta, jedan za otopinu glukoze, a drugi za vađenje krvi. Krv se vadi odmah nakon davanja glukoze i 1,3,5,10,20,30,45 i 60 minuta nakon davanja. (1,13)

Kod sumnje na Cushingov sindrom koristi se deksametazonski test. 1, 1,5 ili 2 mg deksametazona se daje oralno u 11 ili 12 h navečer, a sljedeće jutro se u 8 ili 9 h vadi krv i određuje se kortizol u plazmi. U većine zdrave djece jutarnje će razine kortizola biti snižene ispod 50 nmol/L ( $\leq 1,8 \mu\text{g/ml}$ ), dok bolesnici s Cushingovim sindromom gotovo uvijek imaju puno više vrijednosti ( $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ).

Ako se pak radi o Addisonovoj bolesti ili kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji radi se ACTH test stimulacije. Ujutro nakon vađenja krvi daje se u bolusu intramuskularno 0.25 mg kortizola. 30 minuta nakon što smo ga aplicirali ponovno ćemo izvaditi krv. Normalne bazalne vrijednosti kortizola kreću se od 5–25  $\mu\text{g/dl}$ , a nakon 30 min vrijednosti rastu iznad 20  $\mu\text{g/dl}$ . Kod osoba s adrenalnom insuficijencijom bazalne vrijednosti su snižene i one se nakon 30 min od davanja kortizola ne povećavaju iznad 20  $\mu\text{g/dl}$ . (1,14)

Pomoću metiraponskog testa može se procijeniti kolika je zaliha ACTH u hipofizi, adrenalna insuficijencija i opseg adrenalne supresije kod onih pacijenata koji su dugo na

kortikosteroidnoj terapiji bez razloga. Naime metirapon će blokirati pretvorbu 11-deoksikortizola u kortizol.

Kod 24 satnog testa: Metirapon se daje u dozi od 350 mg/m<sup>2</sup> djeci, a 750 mg odraslima, podijeljeno na 6 doza koje se daju svaka 4 sata. Uzorak krvi uzimamo prije davanja metirapona i sljedeća 3 dana nakon što smo dali. U urinu utvrđujemo koncentracije kreatinina i 17-hidroksikortikosteroida. U uzorku krvnog seruma tražimo koncentracije ACTH, kortizola i 11-deoksikortizola. Normalno bi vrijednosti 17-hidroksikortikosteroida trebale biti veće od 9 mg/m<sup>2</sup>/24h kroz metiraponsko testiranje. Vrijednosti kortizola u plazmi bi trebale biti manje od 8 µg/dl, a vrijednosti 11-deoksikortizola bi trebale biti veće od 10 µg/dl. . Ako se uvidi da nakon što se da metirapon da se razina kortikosteroida poveća dvostruko u odnosu na bazalnu koncentraciju, može se zaključiti da je funkcija hipofize održana.

Kod jednokratnog testa: Metirapon se daje u dozi od 30 mg/kg do max 1g, na usta u ponoć. Krv se treba izvaditi u 8 sati i analizirati na ACTH, kortizol i 11-deoksikortizol. Vrijednosti kortizola trebale bi biti ispod 8 µg/dl, veće će vrijednosti upućivati na neadekvatnu terapiju ili pretjerano stvaranje kortizola (sumnja na Cushingov sindrom). Vrijednosti 11-deoksikortizola bi trebale biti iznad 10 µg/dl, niže vrijednosti će upućivati na adrenalnu insuficijenciju, uzrokovanu ili nemogućnosti oporavka nakon visokih doza u terapiji ili Addisonovom bolesti.

(1,15)

## 5.ZAKLJUČAK

Iako naizgled malen sustav, raspršen po čitavom organizmu, endokrinološki sustav našeg tijela regulira gotovo sve bitne procese u nama. Krenuvši sa hipotalamusom i hipofizom, glavnim i odgovornim za regulaciju rada svih naših endokrinih žlijezda. Često se zaboravlja koliko važnu funkciju imaju i do kakvih problema može doći ukoliko se njihov mehanizam poremeti. Simptomi su nerijetko dosta nespecifični i teško je na temelju njih bilo što zaključiti pa se na dijagnozu može čekati mjesecima pa čak i godinama. Upravo zato postoje biokemijske analize, koje se temelje na radioimuno testu kao i imunoenzimskom testu koji će odrediti vrijednosti hipofizarnih i perifernih hormona u krvi.

Izuzetno su korisni dinamički testovi, koji uvelike pomažu u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici bolesti. Testovi stimulacije koristit će se kod određivanja hipofunkcije, a testovi supresije za određivanje hiperfunkcije žlijezda.

Hormoni u većini slučajeva pokazuju dnevni ili čak tjedni ritam lučenja, pa se zbog toga mjerenja provode u određeno doba dana i više puta u danu ili u tjednim razmacima, kako bi mogli uhvatiti njihova kolebanja u koncentraciji.



## 6.SAŽETAK

Endokrinološki sustav građen je od hipofize, epifize, gušterače, spolnih žlijezda, štitnjače, paratiroidne žlijezde, dviju nadbubrežnih žlijezda, probavnog sustava, masnog tkiva.

Reguliran je od strane hipotalamusa, koji djeluje na adenohipofizu šaljući joj ili stimulirajuće ili inhibirajuće hormona pomoću čega ona djeluje na organe koji zatim ili luče ili prestaju lučiti hormone, dok se hormoni neurohipofize (okситocin, vazopresin) sintetiziraju u donjem dijelu diencefalona i odlažu u neurohipofizi sve dok se ne pokaže potreba da se luče.

Adenohipofiza je građena od 3 skupine stanica koje luče hormon rasta, prolaktin, adrenokortikotropne hormone, folikulostimulirajuće, luteinizirajuće hormone, tirotropne hormone. Proces nastanka i lučenja hormona adenohipofize regulirano je mehanizmom povratne sprege.

Hormoni su signalne molekule, luče ih žlijezde s unutarnjim izlučivanjem (hipofiza, štitna, doštitna žlijezda, prsna žlijezda, gušterača, nadbubrežna žlijezda, muške, ženske spolne žlijezde) u krvotok.

U endokrinologiji koristimo dvije vrste dijagnostičkih testova; testove bazalne sekrecije i dinamičke testove. Pri određivanju deficita hormona rasta koristimo skrining test, test s argininom, L-dopa test i provokacijski test vježbanjem. Za detekciju hipertireoidizma koristimo supresijski test s T3, kod hipotireoidizma pomaže nam test stimulacije TRH kao i kod hiperprolaktinemije. U dijagnostici hipoparatiroidizma koristimo EDTA test, za dokaz feokromocitoma koristimo glukagonski test, za akromegaliju test supresije s glukozom. Kod sindroma policističnih jajnika ili preuranjenog puberteta koristimo gonadotropinski test spavanja ili GNRH odgovarajući test.

Kako bismo potvrdili dijabetes insipidus koristimo test odsutstva vode, a za dijagnozu dijabetesa melitusa glukoza tolerancijski test. Kod sumnje na Cushingov sindrom primjenjujemo deksametazonski test, na Addisonovu bolest ili kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju.

**Ključne riječi:** *hipofiza, hormoni, dinamički testovi, djeca*

## 7.SUMMARY

The endocrine system is build out of pituitary gland, pineal gland, pancreas, gonads, thyroid gland, parathyroid glands, two adrenal glands, gastrointestinal system and fat tissue. The whole system is regulated by hypothalamus, whose stimulatory or inhibitory signals govern adenohipophysis, which governs other endocrine organs in a way that stimulates or depresses their hormone secretion. Neurohipophysis function is storage and timely release of oxytocin and vasopressin that are produced in lower parts of diencephalon.

Adenohipophysis is made of 3 types of cells that secrete growth hormone, prolactin, adrenocorticotrophic hormone, follicle-stimulating, luteinizing hormone and thyroid-stimulating hormone. The whole process of hormone production and secretion is regulated by feedback mechanism.

Hormones are signal molecules which are secreted from glands with internal secretion such as pituitary, thyroid and parathyroid, thymus, pancreas, adrenal glands, and gonads in the bloodstream.

There are two types of diagnostic test; test of basal secretion and dynamic tests.

Tests to determinate the deficiency of GH are screening test, arginine and combined arginine-L-dopa test, L-dopa stimulation test and exercise induced GH secretion. In diagnostics of hyperthyroidism we use thyroid suppression test, hypothyroidism and hyperprolactinemia are determined by TRH test. EDTA infusion test is used in diagnostics of hypoparathyroidism. To confirm pheochromocytoma glucagon test is used, while for confirmation of acromegaly glucose test for suppression of GH secretion is used. If there is suspicion for polycystic ovarian syndrome or precocious puberty, GnRH response test or gonadotropin sleep study, are used. For confirmation of diabetes insipidus water deprivation test is used, for diagnosis of diabetes

mellitus glucose tolerance test. Dexamethasone suppression test is used to determine Cushing syndrome and if we want to confirm CAH or Addison disease the dexamethasone-suppressed ACTH stimulation test should be performed. Metyrapone test usage is in confirmation of adrenal insufficiency.

**Key words:** *pituitary gland, hormones, dynamic tests, children*

## 8. LITERATURA

1. Urednik:Fima Lifshitz,Hormone Measurements and Dynamic Tests in Pediatric Endocrinology U: Pediatric Endocrinology u 4th ed. New York : Marcel Dekker 2003; str. 935-955
2. Mardešić D. BOLESTI ENDOKRINOLOGIJSKOG SUSTAVA U: Pedijatrija 8th ed. Zagreb: Školska knjiga 2016; str.596-645.
3. Guyton C.A.,Hall E.J.Uvod u endokrinologiju U:12th ed.Zagreb:Medicinska naklada 2012;str 891-892.
4. Gamulin S.,Marušić M.,Kovač Z.i suradnici Endokrinopatije U: 7th ed.Zagreb:Medicinska naklada 2011;str.352-377.
5. Hindmarsh PC, Swift PG, An assessment of growth hormone provocation tests. Arch Dis Child. 1995 Apr;Vol.72 Issue 4,p362-367.
6. Juul A, Skakkebaek NE, Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. J Pediatr. 1997 Feb;Vol 130 Issue 2,p197-204.and insulin-like growth factor binding protein 3.
7. Borer KT, The effects of exercise on growth. Sports Med. 1995 Dec;Vol 20 Issue 6,p375-97.
8. Yamada T, Koizumi Y, Sato A, Hashizume K, Aizawa T, Takasu N, Nagata H. Reappraisal of the 3,5,3'-triiodothyronine-suppression test in the prediction of long term outcome of antithyroid drug therapy in patients with hyperthyroid Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 1984 Apr;Vol. 58,Issue 4,p676-80.

9. Burckhardt P, Tscholl-Ducommun J, Ruedi B. Parathyroid response to EDTA in hypoparathyroidism and in tetany. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980 Jul;Vol.94,Issue 3,p346-353.
10. Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A, Keiser HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension*. 1991 Jun;Vol. 17 Issue 6 Pt ,p733-741.
11. Hofmann EA, Polonsky KS, Weiss RE. Diagnosis of acromegaly in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2002 Mar-Apr;Vol.8,Issue 2,p113-118.
12. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol*. 2006 May;Vol. 26 Issue 3,p244-248.
13. van der Aa MP, Knibbe CA, Boer A, van der Vorst MM. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;Vol. 30 Issue 2,p123-131.
14. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, Ennis R, Erwin PJ, Montori VM. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;Vol.93,Issue 5,p1553-1562.
15. Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L; Study Group for Genetic Obesity of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun;Vol. 76,Issue 6,p843-850.

## 9. ŽIVOTOPIS

Nives Živković rođena je 26. Ožujka 1993.godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole, 2007. upisuje 2.gimnaziju u Zagrebu. Godine 2011. upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Godine 2015. prisustvuje kao aktivni sudionik na Prvom internacionalnom studentskom medicinskom kongresu (SaMED) u Sarajevu, kao i na Kongresu neuroznanosti u Rijeci kao pasivni sudionik. 2016. i 2017.godine dopredsjednica je studentskog kongresa „Prehrana i klinička dijetoterapija“, na kojem je 2016. i 2017. godine sudjelovala kao aktivni sudionik. Godine 2016. sudjeluje na Trećoj svjetskoj studentskoj konferenciji u Beogradu kao aktivni sudionik. Na ljeto 2015. bila je na studentskoj praksi u Njemačkoj (Goettingen) gdje je radila na odjelu neurologije, dok je na ljeto 2016. bila na studentskoj razmjeni u Finskoj (Helsinki) gdje je također radila na odjelu neurologije. Tečno govori engleski jezik, služi se i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme uči talijanski jezik i ide na aerobik.