

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO POSLJEDICA ENDOKRINOLOŠKIH OBOLJENJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Tanković, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:184:531965>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



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

Mihaela Tanković

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO POSLJEDICA ENDOKRINOLOŠKIH OBOLJENJA
KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

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

Mihaela Tanković

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO POSLJEDICA ENDOKRINOLOŠKIH OBOLJENJA
KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Prof. dr.sc. Dubravka Jurišić-Eržen, prim.dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana 23. lipnja 2022. u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr.sc.Lidija Orlić
2. Poropat Nina, dr.med.
3. Izv.prof. Stela Živčić Čosić

Rad sadrži 50 stranica, 3 slike, 1 tablicu, 34 literarna navoda.

Zahvala

Želim se zahvaliti svojoj mentorici, profesorici Dubravki Jurišić Eržen, što mi je omogućila da pišem o temi koja me zanima te me usmjeravala u pisanju.

Također, želim se zahvaliti svojim roditeljima. Iskreno sam dirnuta razmišljajući o njihovoj požrtvornosti i ljubavi kojom su podignuli i školovali mene i petoro moje braće i sestara te nas svojim primjerom podučili o ljepoti darivanja.

Sadržaj:

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	1
3. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	2
3.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	2
3.2. PATOGENEZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	3
3.2.1. INTRAVASKULARNI VOLUMEN	3
3.2.2. AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV.....	4
3.2.3. RENIN- ANGIOTENZIN- ALDOSTERON SUSTAV	5
3.3. PODJELA HIPERTENZIJE OBZIROM NA ETIOLOGIJU	6
3.4. KOMPLIKACIJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	7
3.5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA	9
3.5.1. PRIMARNA EVALUACIJA	9
3.5.2. RUTINSKA DIJAGNOSTIČKA OBRADA	10
3.5.3. PROCJENA UKUPNOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA	11
3.5.4. PROCJENA HIPERTENZIJOM POSREDOVANOG OŠTEĆENJA ORGANA.....	12
3.5.5. PROBIR I DIJAGNOSTIKA SEKUNDARNE HIPERTENZIJE	13
3.6. LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE	15
4. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO POSLJEDICA ENDOKRINOLOŠKIH OBOLJENJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE	16

4.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE	16
4.2. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM	17
4.2.1. UVOD.....	17
4.2.2. KLINIČKA SLIKA	18
4.2.3. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UZROKOVANE PRIMARNIM ALDOSTERONIZMOM.....	19
4.2.4. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP	20
4.2.5. LIJEČENJE PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA.....	27
4.3. CUSHINGOV SINDROM.....	30
4.3.1. UVOD.....	30
4.3.2. KLINIČKA SLIKA	31
4.3.3. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UZROKOVANE CUSHINGOVIM SINDROMOM.....	32
4.3.4. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP	33
4.3.5. LIJEČENJE CUSHINGOVA SINDROMA.....	36
4.4. KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA	38
4.5. FEOKROMOCITOM	40
5. RASPRAVA	41
6. ZAKLJUČAK	43
7. SAŽETAK	44

8. SUMMARY	44
9. LITERATURA	46

Popis skraćenica i akronima

A – adrenalin

ABI- *eng. ankle brachial pressure index*, gležanjski indeks

ACC - American College of Cardiology

ACE – *eng. angiotensin I-converting enzyme*, angiotenzin konvertirajući enzim

ACTH – adrenokortikotropni hormon

AH - arterijska hipertenzija

AHA - American Heart Association

ANP – atrijski natriuretski peptid

ANS – autonomni živčani sustav

APA – *eng. aldosteron producing adenom*, adenom koji producira aldosteron

ARR -*eng. aldosteron to renin ratio*, omjer aldosterona i renina

AVS -*eng. adrenal venous sampling*, vensko ispitivanje nadbubrežne žlijezde

CCB - *eng. calcium channels blocker*, blokator kalcijevih kanala

CRH – *eng. corticotropine releasing hormone*, kortikotropin oslobađajući hormon

CS -Cushingov sindrom

CT -kompjuterizirana tomografija

CV - kardiovaskularni

DHEAS - dehidroepiandrosteron sulfata

DOC -*eng. deoxycorticosterone*, deoksikortikosteron

DST -*eng. dexamethason suppression test*, supresijski test deksametazonom

EH – esencijalna hipertenzija

EKG – elektrokardiogram

ESC – *eng. European Society of Cardiology*, Europsko društvo za kardiologiju

ESH - *eng. European Society for Hypertension*, Europsko društvo za hipertenziju

GRA -*eng. glucocorticoid remediable aldosteronism*, glukokortikoidima popravljiv aldosteronizam

IHA -*eng. bilateral idiopathic hyperaldosteronism*, bilateralna adrenalna hiperplazija

HMOD – *eng. hypertension-mediated organ damage*, hipertenzijom posredovano oštećenje organa

IPSS – *eng. inferior petrosal venous sampling*, kateterizacija donjeg petroznog sinusa

mmHg – milimetri stupca žive

KAH -kongenitalna adrenalna hiperplazija

MRA -*eng. mineralocorticoid receptor antagonist*, antagonist mineralokortikoidnih receptora

MR – mineralokortikoidni receptor

MRI -*eng. magnetic resonance imaging*, magnetna rezonancija

MVS – minutni volumen srca

PA - primarni aldosteronizam

PAC- *eng. plasma aldosterone concentration*, koncentracija aldosterona u plazmi

PAH - *eng. primary adrenal hyperplasia*, primarna adrenalna hiperplazija

PRA -*eng. plasma renin activity*, aktivnost renina u plazmi

PBMAH - *eng. primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia*, primarna bilateralna makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde

RAAS – renin -angiotenzin- aldosteron sustav

SCORE – *eng. systematic coronary risk evaluation*, sustavna procjena kardiovaskularnog rizika

TSH – tiroid-stimulirajući hormon

UFC - *eng. urinary free cortisol*, slobodni kortizol u urinu

1. UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg društva, posebice u razvijenim zemljama. Budući da prevalencija AH ovisi o dobi i rasnoj pripadnosti određene populacije te također o samom definiranju AH, teško je precizno utvrditi točnu učestalost AH. U smjernicama Europskog društva za kardiologiju (European Society of Cardiology, ESC) i Europskog društva za hipertenziju (European Society for Hypertension, ESH) navodi se, kako globalno, više od bilijun ljudi boluje od AH te se procjenjuje da će taj broj i dalje rasti zbog sedentarnog načina života. U većine oboljelih od AH, uzrok hipertenzije nije poznat. Međutim, u oko 5-15% pacijenata AH je posljedica određenog patofiziološkog mehanizma, odnosno bolesti koju je moguće prepoznati te takvu hipertenziju nazivamo sekundarnom. AH koja je posljedica endokrinoloških oboljenja kore nadbubrežne žlijezde sekundarna je hipertenzija i ozbiljnije je naravi, često rezistentna na antihipertenzivnu terapiju i povezana sa većim kardiovaskularnim rizikom. Obzirom, da se njezin uzrok može prepoznati, te da se liječenjem značajno smanjuje morbiditet i mortalitet, treba prilikom obrade hipertenzije isključiti bolesti kore nadbubrežne žlijezde koje uzrokuju hipertenziju. (1, 2)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati problem arterijske hipertenzije koja je posljedica oboljenja kore nadbubrežne žlijezde s osvrtom na pregled novijih radova te posljednjih izdanja udžbenika i priručnika iz interne medicine i endokrinologije. Radi boljeg razumijevanja teme, najprije je opisana arterijska hipertenzija, a zatim su posebno opisane bolesti kore nadbubrežne žlijezde koje

uzrokuju sekundarnu hipertenziju: primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom i kongenitalna adrenalna hiperplazija. Radi cijelovitosti prikaza i diferencijalno-dijagnostičkog značaja ukratko je prikazan i feokromocitom, bolest koja je u anatomskom i embriološkom smislu odvojena i svrstava se u bolesti srži nadbubrežne žlijezde.

3. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

3.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

AH se definira prema vrijednosti arterijskog krvnog tlaka za koju je utvrđeno da se uvođenjem adekvatne antihipertenzivne terapije nadmašuje mogući rizik mortaliteta zbog kardiovaskularne bolesti i moždanog udara. (2) Između europskih i američkih smjernica postoje razlike u definiranju hipertenzije. Stoga razlikujemo definiranje hipertenzije po ESC/ESH-a smjericama te definiranje AH po smjericama American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA). Prema ACC/ACH definiciji hipertenzija je definirana vrijednostima sistoličkog tlaka iznad 130 mmHg te dijastoličkog tlaka iznad 80 mmHg. Europske smjernice hipertenzijom definiraju krvni tlak pri kojem vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka prelaze 140 mmHg, i/ili vrijednosti dijastoličkog tlaka prelaze 90 mmHg. Prema ESC/ESH smjericama AH se dijeli u hipertenziju 1., 2. i 3. stupnja. Stupanj 1. definiran je vrijednostima sistoličkog tlaka od 140 do 159 mmHg i/ili vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka od 90 do 99 mmHg. Stupanj 2. hipertenzije definiran je vrijednostima sistoličkog tlaka od 160 do 179 mmHg i/ili vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka od 100 do 109 mmHg. Stupanj 3. hipertenzije je definiran vrijednostima sistoličkog tlaka iznad 180 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka iznad 110 mmHg. Sa

kliničkog gledišta, pacijenti koji se liječe antihipertenzivnom terapijom, također se smatra da boluju od hipertenzije, bez obzira na vrijednosti krvnog tlaka. (1, 2, 3)

3.2. PATOGENEZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Odrednice krvnog tlaka su minutni volumen srca (MVS) i rezistencija perifernih krvnih žila. MVS ovisi o udarnom volumenu srca te o frekvenciji srca odnosno o broju otkucaja srca u minuti. Kako bi razumjeli patogenezu AH i ispravno pristupili dijagnostici i liječenju AH važno je razumjeti koji čimbenici utječu na odrednice krvnog tlaka tj. na MVS i na perifernu rezistenciju malih arterija i arteriola. Primarni čimbenici koji utječu na krvni tlak su intravaskularni volumen, autonomni živčani sustav i renin-angiotenzin-aldosteron sustav. (1, 4)

3.2.1. INTRAVASKULARNI VOLUMEN

Natrij, kation čija je koncentracija višestruko zastupljenija ekstracelularno, ima značajan osmotski utjecaj te njegov suvišak u plazmi dovodi do povećanja vaskularnog volumena. Povećan vaskularni volumen uzrokuje povećanje udarnog volumena srca odnosno MVS te time povisuje tlak krvi. Povećana sekrecija mineralokortikoida dovodi do povećane reapsorpcije natrija u bubrežnim tubulima čime se povećava koncentracija natrija u krvi, povećava se volumen plazme te dolazi do hipertenzije. Međutim, fiziološki se, ukoliko dođe do povećanja koncentracije natrija u krvi i time do povećanja vaskularnog volumena, počinje iz mišićnih vlakana atrija izlučivati atrijski natriuretski peptid (ANP). ANP krvotokom dolazi do bubrega gdje povećava glomerularnu filtraciju (GF) i smanjuje reapsorpciju natrija u bubrezima čime se povećava izlučivanje vode te se smanjuje intravaskularni volumen. Ukoliko je smanjena funkcija bubrega

taj je fiziološki mehanizam onemogućen te se posljedično, zbog povećanog intravaskularnog volumena, razvija hipertenzija. (1, 5)

3.2.2. AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV

Autonomni živčani sustav (ANS) je dio perifernog živčanog sustava koji regulira nevoljnim fiziološkim procesima poput rada srca, disanja, probave, regulacije krvnog tlaka, seksualnog uzbuđenja i dr. te se dijeli na parasimpatički i simpatički sustav. ANS ima vrlo važnu ulogu u regulaciji krvnoga tlaka, a simpatički živčani sustav ima primarnu ulogu. Simpatikus putem simpatičkih živčanih vlakana inervira krvne žile i uzrokuje vazokonstrikciju. To se postiže vezivanjem noradrenalina (NA), neurotransmitera koji se otpušta iz završetaka vazokonstriktorskih simpatičkih vlakana, na α 1-adrenergičke receptore glatke muskulature krvnih žila. Konstrikcijom malih arterija i arteriola povećava se periferni otpor, dok se konstrikcijom vena povećava venski priljev u srce odnosno povećava se udarni volumen srca. Nadbubrežna žlijezda, odnosno kromafine stanice srži nadbubrežne žlijezde, pod utjecajem je simpatičkog živčanog sustava te na njegov podražaj u cirkulaciju otpušta adrenalin (A) i noradrenalin (NA). Time se postiže vazokonstriktorski efekt perifernih krvnih žila sa posljedičnom centralizacijom krvotoka. Simpatikus, svoj cirkulacijski efekt ostvaruje i utjecajem na frekvenciju srca. Simpatička vlakna stimuliraju miokard odnosno aktivacijom β 1-adrenergičkih receptora srca povećavaju frekvenciju srca i snagu kontrakcije. Aktivacija β 1-adrenergičkih receptora u bubrezima uzrokuje povećano otpuštanje renina. Funkcija i utjecaj renina na krvni tlak objašnjena je sljedećem potpoglavlju. Parasimpatikus ne utječe na tonus krvnih žila, ali ima bitnu ulogu u regulaciji rada srca te na taj

način postiže utjecaj na krvni tlak. Parasimpatikus putem parasimpatičkog živca, nervusa vagusa, podražuje SA čvor, AV čvor i mišić atrijsa srca čime uzrokuje smanjenje frekvencije srca. (1, 5)

3.2.3. RENIN- ANGIOTENZIN- ALDOSTERON SUSTAV

Renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) je složeni mehanizam u kojem međudjeluju prorenin odnosno renin izlučen iz bubrega, angiotenzinogen odnosno angiotenzin I i II te naposljetku aldosteron sa ciljem regulacije tj. podizanja krvnog tlaka. RAAS obilježava kaskada međudjelovanja aktivnih tvari pri čemu se regulacija krvnog tlaka postiže putem vazokonstriktorskog djelovanja angiotenzina II te mineralokortikoidnog efekta tj. zadržavanja natrija u bubrezima. Angiotenzin II je vrlo potentan vazokonstriktor koji ima dvojako djelovanje. Prvi značaj angiotenzina II je vazokonstriktorsko djelovanje primarno na arteriole, zatim u manjoj mjeri i na venule, čime se povećava periferni otpor odnosno povećava venski priljev u srce i udarni volumen srca. Drugi mu je značaj što angiotenzin II potiče sintezu aldosterona u kori nadbubrežne žlijezde. Aldosteron je vrlo potentan mineralokortikoid koji svoje djelovanje ostvaruje u stanicama sabirnih kanalića bubrega, slijedom unutarstaničnih zbivanja dovodi do povećane ekskrecije kalija, a reasorpcije natrija i vode, što posljedično dovodi do povećanja krvožilnog volumena. Vazokonstriktorsko djelovanje angiotenzina je vrlo učinkovito u povišenju krvnog tlaka, vrlo brzo, ali i kratkoročno budući da angiotenzinogen ubrzo biva razgrađen djelovanjem enzima angiotenzinaze i opstaje u cirkulaciji do dvije minute. Djelovanje angiotenzina na povećanje vaskularnog volumena, putem aldosterona, je u dugoročnom gledištu, značajnije u povisivanju arterijskog tlaka, nego njegovo akutno vazokonstriktorsko djelovanje. (1, 5)

3.3. PODJELA HIPERTENZIJE OBZIROM NA ETIOLOGIJU

U većine pacijenata, u 80-95% oboljelih, uzrok hipertenzije nije poznat. Hipertenziju kojoj nije utvrđen jasan patogenetski mehanizam nazivamo primarnom, idiopatskom, odnosno esencijalnom hipertenzijom (EH). Patogenezu EH obilježava međudjelovanje više faktora, genetska predispozicija, dob i rasna pripadnost, ali i neke životne navike koje je moguće korigirati. Dakle, iako etiologija primarne hipertenzije nije posve jasna, postoji više faktora koji su neosporno povezani sa razvojem EH. (1, 3)

Sekundarna hipertenzija je hipertenzija čiji se uzrok jasno prepoznaje te se određenim intervencijama može utjecati na uzrok i time vratiti krvni tlak u raspon normalnih vrijednosti. Primarni aldosteronizam (PA) prije 20-ak godina smatrao se rijetkim sekundarnim uzrokom hipertenzije. Međutim, novijim istraživanjima dokazano je da je PA čest, nedovoljno dijagnosticiran i da doprinosi značajnom kardiovaskularnom morbiditetu. Renovaskularna hipertenzija također je relativno čest uzrok sekundarne hipertenzije. Renovaskularna hipertenzija posljedica je stenoze jedne ili obje bubrežne arterije ili njihovih grana. Stenoza je najčešće uzrokovana aterosklerotskim promjenama stijenke arterije, ali uzrok može biti i fibromuskularna displazija. Ostali, učestaliji uzroci sekundarne hipertenzije jesu primarna bubrežna bolest, apnea u snu te primjena oralnih kontraceptiva, feokromocitom, Cushingov sindrom, koarktacija aorte i primjena određenih kemoterapeutika. Poradi preglednosti rada, neću opisivati patogenetski mehanizam, prevalenciju i liječenje navedenih entiteta, budući da to nije u primarnom planu ovoga rada. Aldosteronizam, Cushingov sindrom i feokromocitom biti će opisani u 4. poglavlju. (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10)

3.4. KOMPLIKACIJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Hipertenzija je dobro utvrđeni čimbenik rizika za fatalni kardiovaskularni incident. Dr. Kotchen opisuje nedvojbenu utjecaj AH na mortalitet od kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara navodeći rezultate metaanaliza koje su uključivale gotovo milijun sudionika te navodi kako se rizik od kardiovaskularnih bolesti udvostručuje sa svakih 20 mmHg sistoličkog tlaka, odnosno 10 mmHg dijastoličkog tlaka. (1) Za strukturne i funkcionalne promjene velikih organa (srce, mozak, retina, bubreg i krvožilni sustav) koje su posljedica arterijske hipertenzije, prema ESC/ESH smjernicama, koristimo termin hipertenzijom posredovano oštećenje organa (HMOD, *eng. hypertension-mediated organ damage*). Prema spomenutim smjernicama, HMOD se smatra markerom asimptomatske i prekliničke kardiovaskularne bolesti. (2)

Dugotrajna i neliječena AH dovodi do prilagodbe srčanog mišića u strukturnom i u funkcionalnom smislu. Radi povećanog arterijskog tlaka odnosno zbog povećanog naknadnog opterećenja srca, razvija se hipertrofija lijevog ventrikula, slabi mogućnost relaksacije lijevog ventrikula, dolazi do povećanja lijevog atrija te se povećava sklonost razvoja patoloških srčanih ritmova, osobito fibrilacije atrija. Progresivno slabi funkcija srca te se razvija zatajivanje srca, što se može očitovati sistoličkom i/ili dijastoličkom disfunkcijom srca. U hipertenzivnih bolesnika učestalija je dijastolička disfunkcija. Također, AH utječe i na formaciju aterosklerotskih promjena na stijenkama koronarnih arterija što rezultira uvećanim rizikom razvoja ishemične bolesti srca. Navedene promjene, koje su posljedica AH, nazivamo hipertenzivnom bolešću srca. (1, 2, 5)

Povišeni krvni tlak najjači je čimbenik rizika za razvoj moždanog udara. Incidencija moždanog udara progresivno raste usporedno s rastom krvnog tlaka, osobito sistoličkog tlaka u osoba iznad 65 godina. Osim toga, AH povezana je sa slabljenjem kognitivnih funkcija odnosno

AH pospješuje razvoj vaskularne demencije te, također, često dovodi i do progresije Alzheimerove bolesti. U pacijenata sa kliničkim sindromom maligne hipertenzije (maligna hipertenzija je hipertenzija trećeg stupnja povezana sa promjenama na očnoj pozadini u vidu edema papile ili mikroangiopatijom, diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, encefalopatijom, akutnim zatajenjem srca te akutnom renalnom insuficijencijom (2)), zakazivanje autoregulacije cerebralnog krvotoka dovodi do vazodilatacije i hiperperfuzije moždanog tkiva te se razvija encefalopatija. Znakovi i simptomi povezani sa hipertenzivnom encefalopatijom su jaka glavobolja, mučnina i povraćanje, žarišni neurološki znakovi i promjene u mentalnom statusu. Ukoliko se ne liječi hipertenzivna encefalopatija može progredirati do stupora, kome, epileptiformnih napadaja i smrti u roku od nekoliko sati. (1)

AH štetno djeluje na funkcionalnu jedinicu bubrega, nefron, te neliječena hipertenzija dovodi do postupnog zatajivanja bubrega. Hipertenzija je, iza šećerne bolesti, drugi najvažniji uzrok kronične bolesti bubrega. Rizik je razmjernan stupnju povišenja arterijskog tlaka i pritom štetniji utjecaj ima povećanje sistoličkog tlaka. Aterosklerotske promjene povezane sa arterijskom hipertenzijom primarno zahvaćaju preglomerularne arteriole što posljedično dovodi do ishemije glomerula i bubrežnih tubula. Napretkom zatajivanja bubrega smanjuje se sposobnost autoregulacije krvnog protoka u bubrežima te se razvija glomerularna hiperfiltracija što uzrokuje progresivniji tijek oštećenja nefrona i daljnje zatajivanje bubrega. Patologija glomerula u konačnici završava razvijanjem glomeruloskleroze te se, u slučaju maligne hipertenzije, razvija fibrinoidna nekroza aferentne arteriole. Gubitak funkcionalnih nefrona dovodi do razvoja renovaskularne hipertenzije čime se otvara patofiziološki uzročno-posljedično povezan slijed, tzv. *circulus vitiosus* (lat. začarani krug). (1, 2)

Arterijska hipertenzija, nedvojbena, ima veliki utjecaj na razvoj aterosklerotskih promjena. Sukladno tome, prema Framinghamskoj studiji, rizik razvoja periferne arterijske bolesti sa simptomom intermitentne klaudikacije, dvostruko je veći u osoba koje su hipertenzivne. (11)

3.5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

3.5.1. PRIMARNA EVALUACIJA

Primarna procjena hipertenzivnog pacijenta trebala bi uključivati detaljnu anamnezu i fizikalni pregled kako bi se: potvrdila dijagnoza AH; uvidjelo ima li pacijent određene loše životne navike koje utječu na AH i koje bi trebalo korigirati; prepoznali klinički simptomi i znakovi koji upućuju na sekundarnu hipertenziju i koji upućuju na nužnost daljnje detaljnije dijagnostičke obrade; te procjenilo postoje li komplikacije povezane sa AH. Anamnestički bi trebalo ispitati sljedeće: trajanje AH; uzima li pacijent antihipertenzivnu terapiju te je li utvrđena djelotvornost njezine primjene ili su uočene određene nuspojave; postoji li obiteljska sklonost za AH te kardiovaskularni rizik; kakve su životne navike odnosno način prehrane, konzumacija alkohola, pušenje, postoji li određeni stres i prakticira li pacijent redovnu tjelesnu aktivnost; postoje li određeni simptomi, poput slabosti mišića, znojenja, palpitacija, nepravilnog spavanja, hrkanja, dnevne pospanosti i dr., koji upućuju da je AH sekundarne naravi. Također, potrebno je ispitati jesu li prisutni pojedini simptomi koji su posljedica oštećenja ciljnih organa zbog štetnog djelovanja AH, poput primjerice, dispneje, boli u prsima, intermitentne klaudikacije, bolovi u udovima, glavobolje, prolazne sljepoće, demencije i dr. Fizikalnim pregledom potrebno je učiniti sljedeće: procijeniti opći status odnosno procijeniti stanje svijesti i orijentaciju pacijenta u odnosu na sebe, na vrijeme, prostor i okolinu, izmjeriti vitalne parametare (puls, krvni tlak, broj udisaja u minuti, izmjeriti tjelesnu temperaturu), izmjeriti tjelesnu težinu i visinu, izračunati indeks tjelesne

mase, izmjeriti opseg struka i bokova, procjeniti osteomuskularnu razvijenost i pokretnost te pregledati kožu, sluznicu i limfne čvorove. Krvni tlak potrebno je mjeriti na objema nadlakticama, odgovarajućom orukvicom, dvaput uzastopno na svakoj strani te ukoliko je razlika između dva mjerenja veća od 10 mmHg valjalo bi mjerenje ponoviti. Važno je da pacijent za vrijeme mjerenja mirno sjedi sa stopalima na podu te da ne razgovara. U daljnjem fizikalnom pregledu važno je: učiniti pregled očne pozadine odnosno fundoskopiju; palpirati i auskultirati karotidne arterije; palpirati i auskultirati štitnu žlijezdu; auskultirati srce te procjeniti srčani ritam, frekvenciju i utvrditi postoje li srčani šumovi; auskultirati pluća te utvrditi eventualne znakove plućnog edema; palpirati abdomen i isključiti postojanje abdominalne mase; auskultirati područje renalne arterije; provjeriti periferne pulsacije; provjeriti postoji li edem ekstremiteta; provjeriti neurološki status te isključiti smetnje vida. (1, 12, 13, 14)

3.5.2. RUTINSKA DIJAGNOSTIČKA OBRADA

U svih pacijenata u kojih je otkrivena AH potrebno je napraviti rutinsku dijagnostičku obradu kojom će se ugrubo procjeniti kardiovaskularni rizik odnosno utvrditi postoji li sekundarno oštećenje organa. Stoga, u svih pacijenata sa AH potrebno je učiniti laboratorijsku pretragu krvi i provjeriti: vrijednost glukoze u krvi natašte; vrijednost kreatinina u krvi i procjeniti glomerularnu filtraciju; lipidogram; kompletnu krvnu sliku; postotak hematokrita i/ili vrijednost hemoglobina; vrijednosti serumskog natrija, kalcija i kalija; vrijednost urata; hepatogram te koncentraciju tiroid-stimulirajućeg hormona (TSH). Također, potrebno je napraviti biokemijsku analizu urina kako bi se utvrdio omjer albumina i kreatinina te zamjetila eventualna albuminurija ili hematurija. Vrlo je

važno svakom hipertenzivnom pacijentu učiniti dvanaest kanalni elektrokardiogram (EKG) kojime se mogu uočiti znakovi hipertrofije i ishemije miokarda te aritmije. (2, 14)

3.5.3. PROCJENA UKUPNOG KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

Dostupno je mnogo sustava procjene kardiovaskularnog rizika i većina ih procjenjuje koliki je 10-godišnji rizik od razvoja CV incidenta. Od 2003. godine Europske smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti preporučuju primjenu Sustavne procjene kardiovaskularnog rizika (eng. SCORE system, *systematic coronary risk evaluation*). SCORE sustav procjenjuje koliki je 10-godišnji rizik razvoja prvog fatalnog incidenta koji je posredovan aterosklerotskim promjenama, u odnosu na dob, spol, naviku pušenja, razinu ukupnog kolesterola i vrijednost sistoličkog krvnog tlaka. Prema SCORE tablicama procjenjuje se individualan rizik te se prema procijenjenom riziku pacijente svrstava u jednu od sljedećih kategorija: nizak rizik, srednji rizik, visoki rizik ili vrlo visoki rizik razvoja fatalnog incidenta unutar 10 godina. SCORE sustav procjenjuje samo rizik od smrtonosnih CV događaja. (2)

„ESC smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti“ iz 2021. godine uvode novu stratifikaciju kardiovaskularnog rizika kojom se procjenjuje 10-godišnji rizik od fatalnog, ali, također, i nefatalnog kardiovaskularnog događaja (primjerice infarkt miokarda i moždani udar). U tim su smjernicama uvedene nove tablice SCORE2 te SCORE2-OP (eng. *systematic coronary risk evaluation 2 older persons*) tablice kojima se procjenjuje kardiovaskularni rizik u populaciji iznad 70 godina. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) države su prema nacionalnoj stopi mortaliteta od kardiovaskularnog događaja podijeljene u 4 skupine rizika, zemlje sa niskim, umjerenim, visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom te su SCORE2 i SCORE2-OP

tablice kalibrirane posebno za svaku od navedenih skupina rizika. Hrvatska spada u skupinu zemalja sa visokim kardiovaskularnim rizikom te se za procjenu kardiovaskularnog rizika u Hrvatskoj primjenjuju tablice SCORE2 i SCORE2-OP prilagođene za zemlje sa visokim kardiovaskularnim rizikom. (15)

3.5.4. PROCJENA HIPERTENZIJOM POSREDOVANOG OŠTEĆENJA

ORGANA

Dodatne, opcionalne pretrage, koje se izvode u pacijenata sa AH, pretrage su kojima se dokazuje HMOD sa ciljem objektivnije procjene kardiovaskularnog rizika. Naime, prema ESC/ESH smjernicama, ukoliko se pretragama utvrdi značajan HMOD, pacijentu se povećava kardiovaskularni rizik izračunat prema SCORE sustavu. To su pretrage koje se ne izvode rutinski, iako su većinom jednostavne i ekonomski prihvatljive, i za čiju je primjenu potrebna klinička indikacija. Primjerice, rutinski se, u hipertenzivnih pacijenata, ne radi ehokardiografija srca, ali je preporučljiva njezina primjena u određenim indikacijama, ukoliko je klinički zamjetna disfunkcija lijevog ventrikula ili ako je suspektna bolest koronarnih arterija odnosno ukoliko daljnje liječenje pacijenta ovisi o nalazu ehokardiografije. Ultrazvuk karotidnih arterija indiciran je u pacijenata sa prijašnjim cerebrovaskularnim događajem i u pacijenata koji imaju vaskularnu bolest drugdje. Brzina pulsnog vala (PWV, *eng. pulse wave velocity*) pretraga je kojom se mjeri krutost aorte i na taj način procjenjuje stupanj podliježeće ateroskleroze. Vrijednost PWV koja se smatra znakom HMOD-a je karotidno-femoralni PWV >10 m/s. Iako se smatra zlatnim standardom za procjenu krutosti velikih arterija i procjenu biološke starosti, pretraga PWV se ne provodi rutinski u svakog hipertenzivnog pacijenta. Ultrazvuk abdomena provodi se ako se želi dobiti uvid u strukturu aorte

i isključiti njezino aneurizmatičko proširenje. Mjerenje gležanjskog indeksa (ABI, *eng. ankle brachial pressure index*) indicirana je ukoliko postoji klinička sumnja na perifernu arterijsku bolest sa ciljem da se utvrdi postoji li povećani kardiovaskularni rizik u pacijenta. Tom pretragom mjeri se omjer između najvišeg sistoličkog tlaka izmjerenog na gležnju i sistoličkog tlaka izmjerenog na nadlaktici. ABI niži od 0,9 indikativan je parametar periferne arterijske bolesti odnosno povećanog rizika razvoja kardiovaskularnog incidenta u budućnosti. U pacijenata kojima je prethodno utvrđena cerebrovaskularna bolest, koji su prethodno imali cerebrovaskularni infarkt ili u kojih je zamjećena kognitivna disfunkcija preporuča se napraviti slikovne pretrage mozga kako bi se uočile eventualne promjene moždanog tkiva uslijed ishemičnog ili hemoragičnog infarkta. (2, 14, 16)

3.5.5. PROBIR I DIJAGNOSTIKA SEKUNDARNE HIPERTENZIJE

Budući da je procijenjeno da je sekundarna hipertenzija zastupljena u oko 5-15% pacijenata sa sekundarnom hipertenzijom, a da je prevalencija AH visoka i da su brojni mogući uzroci sekundarne hipertenzije, nije ekonomski opravdano provoditi probir na sekundarnu hipertenziju svakome hipertenzivnom pacijentu. Aktivno ćemo tražiti sekundarnu hipertenziju u pacijenata sa sljedećim karakteristikama: pacijenti mlađi od 40 godina sa hipertenzijom drugog stupnja (po europskoj definiciji; vidi poglavlje 3.1); ukoliko se naglo pogorša već postojeća hipertenzija; u pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom (rezistentnom hipertenzijom definira se hipertenzija pri kojoj se ni primjenom istovremeno najvećih doza tri antihipertenzivna lijeka, od kojih je jedan diuretik, ne postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (2)); u pacijenata sa hipertenzijom trećeg stupnja (po europskoj definiciji; vidi poglavlje 3.1); u pacijenata sa hipertenzivnom urgencijom

(hipertenzivna urgencija je hipertenzija trećeg stupnja povezana sa promjenama na očnoj pozadini u vidu edema papile ili mikroangiopatijom, diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, encefalopatijom, akutnim zatajenjem srca te akutnom renalnom insuficijencijom (2)); u pacijenata u kojih klinički znakovi i simptomi i/ili laboratorijski nalazi upućuju na endokrini uzrok AH; te u pacijenta u kojih postoje kliničke značajke koje upućuju na apneju u snu. (1, 2)

Obzirom da je PA najčešći oblik sekundarne hipertenzije te da je bolest nerijetko asimptomatska, a da aldosteronizam ima značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti, autor Young smatra kako bi trebalo razmotriti opciju da se probirni test na PA provodi svakome hipertenzivnom pacijentu. (17) Međutim, većina autora još uvijek preporuča provođenje testa samo unutar populacije u kojoj se očekuje veća prevalencija PA. Detaljnije o probirnom testu i dijagnostici PA napisano je u odjeljku 4.2.4. (18)

Tijekom rutinske obrade hipertenzivnog pacijenta laboratorijskim pretragama krvi provjerava se vrijednost kreatinina u krvi te se procjenjuje glomerularna filtracija. Ukoliko postoji klinička sumnja da je bubrežna bolest uzrok AH indiciran je ultrazvuk abdomena čime se procjenjuje struktura i veličina bubrega. Također, ultrazvučna pretraga abdomena može se raditi ukoliko se želi prikazati veličina i struktura adrenalnih žlijezdi (sumnja na adenom ili feokromocitom). Dopler renalnih arterija provodi se ako je potrebno isključiti renovaskularnu etiologiju AH, osobito ako postoji asimetrija u veličini bubrega. (13, 14)

Ako je dobiven anamnestički podatak o hrkanju i da je pacijent danju pospan potrebno je pacijentu dati da samostalno ispuni kratak upitnik tj. Epworthovu ljestvicu pospanosti kojime se procjenjuje opća razina dnevne pospanosti ispitanika. Ukoliko tim upitnikom pacijent ostvari više od 10 bodova suspektno je da pacijent ima opstruktivnu apneju tijekom spavanja te se preporuča napraviti polisomnografiju (PSG). Laboratorijska PSG je dijagnostički test kojim se procjenjuju

poremećaji disanja povezani sa spavanjem te se na temelju specifičnog nalaza PSG-a može postaviti dijagnoza opstruktivne sleep apneje. Pretraga se izvodi dok pacijent spava i dok je povezan s raznim uređajima za praćenje kojim se bilježe fiziološke varijable. (19, 20)

3.6. LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

U liječenju hipertenzije primarna je promjena loših životnih navika. Potrebno je smanjiti unos soli, ograničiti unos alkohola i kofeinskih napitaka, izbjegavati namirnice koje sadrže zasićene masne kiseline i rafinirane šećere (preporuča se mediteranski oblik prehrane), trebalo bi postići optimalnu tjelesnu težinu te se redovito baviti tjelesnom aktivnošću. Međutim, u liječenju AH kako bi se postigle optimalne vrijednosti krvnoga tlaka najčešće je potrebno uvesti i antihipertenzivnu terapiju. Za liječenje hipertenzije preporučene su glavne skupine lijekova: ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB, *eng. angiotensin receptors blockers*), beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala (CCB, *eng. calcium channels blocker*) i diuretici (tiazidi i diuretici slični tiazidima, klortalidon i indapamid). (2)

Za inicijalnu monoterapiju obično se uvodi antihipertenziv koji je iz jedne od sljedećih skupina: tiazidni diuretik, dugodjelujući CCB i ACE inhibitori ili lijekovi ARB skupine. Beta blokatori se obično ne koriste za početnu monoterapiju u nedostatku specifične indikacije jer mogu imati štetni učinak na neke ishode u usporedbi s drugim lijekovima, osobito u starijih bolesnika. Inicijalnom terapijom kojom se primjenjuju dva antihipertenziva istovremeno, postiže se bolja kontrola krvnog tlaka i lakše se postižu optimalne vrijednosti. Dostupni su kombinirani pripravci dva antihipertenziva u nižim dozama čime se smanjuju nuspojave te je poboljšana suradljivost pacijenta. Obzirom na postignute vrijednosti arterijskog tlaka korigira se inicijalna terapija. (2, 21)

4. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO POSLJEDICA ENDOKRINOLOŠKIH OBOLJENJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

4.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Nadbubrežna žlijezda parni je organ koji se nalazi iznad gornjih polova bubrega te se u funkcionalnom i anatomskom smislu, sastoji od dva osnovna dijela, od kore i srži. Kora nadbubrežne žlijezde sastoji se od triju slojeva, najpovršnije nalazi se glomerulozna zona, zatim srednji dio čini fascikulatna zona te se u unutrašnjosti kore, između zone fascikulate i srži nadbubrežne žlijezde, nalazi retikularna zona. Zona glomeruloza, pod utjecajem angiotenzina II i kalija, sintetizira aldosteron, najpotentniji mineralokortikoidni hormon. Zona fascikulata luči glukokortikoide, kortizol, dominantan glukokortikoid odgovoran za oko 95% glukokortikoidne aktivnosti, te kortikosteron. U manjoj mjeri tu se sintetiziraju i adrenalni androgen i estrogen. Unutrašnji sloj kore, zona retikularis, sintetizira adrenalne androgene, dehidroepiandrosteron i androstendion, ali i male količine estrogena. Endokrinu funkciju zone fascikulate i zone retikularis nadzire hormon adenohipofize, adrenokortikotropni hormon (ACTH). Dakle, sekrecija mineralokortikoida, odnosno aldosterona, pod utjecajem je RAAS-a i ovisi o angiotenzinu II, dok je sekrecija glukokortikoida pod utjecajem ACTH, odnosno osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Srž nadbubrežne žlijezde povezana je sa simpatičkim živčanim sustavom te se na podražaj simpatikusa iz srži u cirkulaciju otpuštaju adrenalin i noradrenalin. (5, 22)

Aldosteron je, dakle, najvažniji mineralokortikoidni hormon. Svoju funkciju ostvaruje u kanalčićima bubrežnih glomerula gdje uzrokuje reasorpciju natrija te sekreciju kalija. Kortizol, glukokortikoid kojeg se još naziva i hidrokortizon, ima važnu ulogu u metabolizmu glukoze, bjelančevina i masti, ima važno protuupalno djelovanje te također sudjeluje u reakciji organizma

na stres. Međutim, radi daljnjeg razumijevanja patogeneze hipertenzije koja je posljedica endokrinoloških oboljenja kore nadbubrežne žlijezde važno je napomenuti kako, iako je glukokortikoid, kortizol ima također i malu mineralokortikoidnu aktivnost. Aldosteron ima oko 3000 puta veću mineralokortikoidnu aktivnost od kortizola, ali budući da je koncentracija kortizola u plazmi oko 2000 puta veća od koncentracije aldosterona i kortizol ima važan mineralokortikoidan učinak. Osim toga, kortizol u određenim sindromima, u kojima dolazi do njegove pretjerane sekrecije, osim jake glukokortikoidne aktivnosti, može imati i jaki mineralokortikoidni efekt. (5)

4.2. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

4.2.1. UVOD

Primarni aldosteronizam (PA) ili Connov sindrom, klinički je sindrom u kojem se aldosteron autonomno otpušta iz korteksa adrenalne žlijezde i uzrokuje hipertenziju, hipokalijemiju, povremenu slabost. (23) Najčešći uzroci PA su bilateralna adrenalna hiperplazija (IHA, *eng. bilateral idiopathic hyperaldosteronism*) i adenom koji otpušta aldosteron (APA, *eng. aldosteron producing adenom*). IHA je nešto zastupljenija od APA. Rjeđi uzroci su unilateralna hiperplazija nadbubrežne žlijezde (PAH, *eng. primary adrenal hyperplasia*), familijarni hiperaldosteronizam, glukokortikoidima popravljiv aldosteronizam (GRA, *eng. glucocorticoid remediable aldosteronism*) i adrenokortikalni karcinom. Sindrom je prvi put opisao Dr. Jerome W. Conn 1955. godine kod pacijenta koji je imao adenom desne nadbubrežne žlijezde sa abnormalnim lučenjem aldosterona i hipertenzijom i u kojeg je došlo do izlječenja nakon kirurškog odstranjenja tumora. (17, 22)

Tri su temeljne patofiziološke odrednice kojima se definira PA. Prvo, primarni aldosteronizam, zbog svog djelovanja na povećanje intravaskularnog volumena, uzrokuje smanjenu sekreciju renina odnosno inhibira se djelovanje RAAS-a. Drugo, supresija renina volumnom ekspanzijom zbog suviška aldosterona može se potvrditi ukoliko fiziološki podražaji koji uobičajeno dovode do porasta renina, poput uspravnog položaja tijela, izrazite restrikcije unosa natrija, smanjenja intravaskularnog volumena uslijed primjene visokih doza diuretika, primjena antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA, *eng. mineralocorticoid receptor antagonist*) te primjena visokih doza ACE inhibitora, ne dovedu do značajne stimulacije sekrecije renina. Treće obilježje je nemogućnost supresije produkcije aldosterona odnosno povećanje intravaskularnog volumena ne dovodi do uobičajene inhibicije lučenja aldosterona, budući da je obilježje primarnog aldosteronizma autonomno lučenje aldosterona neovisno o uobičajenoj regulaciji RAAS-om. Navedena patofiziološka obilježja PA koriste se kao osnova principa dijagnostičkih testova koji se provode za dokazivanju autonomne sekrecije aldosterona. (18)

4.2.2. KLINIČKA SLIKA

PA se najčešće dijagnosticira u populaciji ljudi koji su između trećeg i šestog desetljeća života. Nekoliko je simptoma specifično za sindrom PA. Zbog hipokalijemije javlja se slabost mišića i grčevi, glavobolja, palpitacije, polidipsija, poliurija, nokturija te kombinacije navedenih simptoma. Hipertenzija je obično umjerena do teška te je nerijetko rezistentna na liječenje. Ukoliko se razvije značajnija alkalozna, grčevi mišića mogu progredirati u tetaniju. Edemi nisu uobičajeni poradi aktivacije ANP-a koji potiče izmokranje suviška tekućine i natrija. Međutim, često pacijenti nisu hipokalijemični, procijenjeno je da samo 50% pacijenata ima hipokalijemiju (22), a

ponekad hipokalijemija postaje zamjetna tek nakon uvođenja diuretika Henleove petlje i tiazidnih diuretika. (17, 22)

U pacijenata sa dugotrajnom hipertenzijom uslijed PA uobičajeno je kronično bubrežno zatajivanje i povećanje lijevog ventrikula srca. Dokazano je da pacijenti sa PA imaju značajno veću stopu kardiovaskularnih bolesti (npr. moždani udar, fibrilacija atrijska, infarkt miokarda) nego ekvivalentna skupina sa esencijalnom hipertenzijom. U pacijenata u kojih je PA posljedica abnormalne sekrecije aldosterona iz adenoma, godinu dana nakon adrenalektomije zahvaćene žlijezde, dolazi do značajnog smanjenja debljine stijenke lijevog ventrikula. (17, 22)

4.2.3. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UZROKOVANE PRIMARNIM ALDOSTERONIZMOM

Kao što je ranije opisano, aldosteron je hormon koji svoje djelovanje ostvaruje u stanicama bubrežnih tubula gdje povećava reapsorpciju natrija odnosno ekskreciju kalija. Međutim, u stanju suviška aldosterona se bez obzira na povećanu reapsorpciju natrija, koncentracija natrija u plazmi tek neznatno povećava, budući da se uz natrij također osmotski povlači voda. Time se povećava intravaskularni volumen i povisuje se arterijski tlak. Ukoliko se volumen plazme poveća za 5-15%, krvni tlak se povisi za 2-3,5 mmHg. Ako je bubrežna funkcija očuvana, opisano povećanje krvnog tlaka ubrzo se ipak vraća u normalu zahvaljujući djelovanju ANP-a, kako je opisano u odjeljku 3.2.1. Međutim, u dugoročnom hiperaldosteronizmu kompenzacijski mehanizmi se iscrpljuju, narušava se funkcija bubrega i razvija se kronična bubrežna bolest. (5)

4.2.4. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Ne postoji tipičan klinički fenotip koji bi upućivao na primarni aldosteronizam. Naime, čak je 72% pacijenata sa PA normokalemično te ima asimptomatski oblik bolesti. (17) Iako većina autora preporuča provođenje testa probira samo u skupini u kojoj se očekuje veća prevalencija PA, zbog velikog utjecaja PA na kardiovaskularni morbiditet i nefrotoksično djelovanje aldosterona te česti asimptomatski oblik bolesti, preporučljivo je svakom hipertenzivnom pacijentu učiniti probirni test. (*vidi sliku 4.1*) (17) Veća prevalencija PA očekuje se u sljedećim situacijama: ukoliko vrijednost krvnog tlaka perzistira iznad vrijednosti 150/100 mmHg; ako je AH rezistentna na primjenu 3 antihipertenziva; ukoliko se uz hipertenziju razvila i spontana ili diuretikom-izazvana hipokalijemija; ako je uz hipertenziju pronađena i adrenalna tumorska masa; ukoliko postoji anamnestički podatak da je u obitelji bilo slučajeva hipertenzije u ranijoj životnoj dobi povezane sa cerebrovaskularnim incidentom. (17)

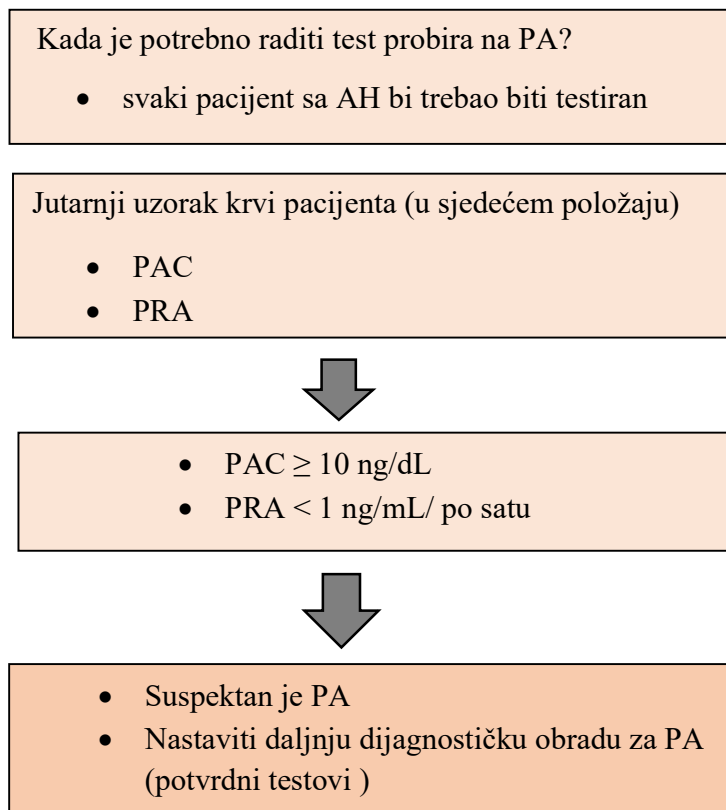
4.2.4.1. TEST PROBIRA

Test probira provodi se mjerenjem koncentracije aldosterona u plazmi (PAC, *eng. plasma aldosteron concentration*) i mjerenjem aktivnosti renina u plazmi (PRA, *eng. plasma renin activity*) u uzorku krvi dobivene u jutarnjim satima, najbolje između 8 i 10 sati prijepodne. Test se smije provoditi i u razdoblju dok je pacijent na antihipertenzivnoj terapiji, izuzev terapiju MRA, spironolaktona i eplerenona. MRA blokiraju receptore za aldosteron što može rezultirati gubitkom natrija i volumena intravaskularne tekućine, povišenjem renina u plazmi te, naposljetku, lažno negativnim nalazom testa probira na PA. Hipokalijemiju bi se trebalo korigirati, budući da

hipokalijemija smanjuje sekreciju aldosterona te, također, može imati utjecaj na test. Prilikom vađenja krvi nije potrebno provoditi posturalnu stimulaciju i dogovorno se vađenje krvi provodi dok pacijent sjedi. (17)

PA je suspektan ukoliko se utvrdi da je aktivnost renina u plazmi potisnuta, a koncentracija aldosterona u plazmi povećana. Supresija renina se definira aktivnošću plazmatskog renina manjom od 0,6 ng/mL po satu, iako se može koristiti i liberalnija granična vrijednost PRA od 1 ng/mL po satu. (18) Povećana koncentracija aldosterona u plazmi definirana je vrijednošću PAC-a višom od 10 ng/dL. Ukoliko se testom probira dobiju vrijednosti PAC-a i PRA koje ukazuju na mogući aldosteronizam, tada je potvrdnim testovima potrebno utvrditi radi li se zaista o PA (*vidi sliku 4.1*). Iznimno, ukoliko pacijent ima hipertenziju, spontanu hipokalijemiju i izražen hiperaldosteronizam (što je dokazano testom probira gdje su dobivene vrijednosti $PAC > 20$ ng/dL i $PRA < 1.0$ ng/mL po satu), dijagnoza PA se može postaviti na osnovi testa probira i nije potrebno provoditi daljna potvrdna testiranja. (17)

Pojedine smjernice preporučaju izračunavanje omjera PAC i PRA odnosno izračunavanje omjera aldosterona i renina u plazmi (ARR, *eng. aldosterone to renin ratio*) kao standardni probirni test kojim se može razlučiti primarni od sekundarnog aldosteronizma. ARR se, dakle, izračunava kao omjer plazmatske koncentracije aldosterona i aktivnosti renina u plazmi ($ARR = PAC/PRA$). Vrijednost ARR veća od 20, prema autoru Youngu, suspektna je na primarni aldosteronizam.(24) Međutim, prihvaćenija definicija pozitivnog probirnog testa na PA je vrijednost ARR veća od 30 sa serumskom koncentracijom aldosterona većom od 15 ng/dL. Dakle, PA je vjerojatniji što je plazmatska koncentracija aldosterona viša odnosno aktivnost renina u plazmi niža. (17, 24)



Slika 4.1. Algoritam koji sadrži smjernice kada treba razmotriti testiranje za primarni aldosteronizam. Autor Young preporuča izvođenje testa probira na PA svakome hipertenzivnom pacijentu određivanjem vrijednosti PAC-a i PRA-a u krvi. Ukoliko je vrijednost PRA manja od 1 ng/mL po satu, a vrijednost PAC viša od 10 ng/dL primarni aldosteronizam je suspektan; AH- arterijska hipertenzija, PA- primarni aldosteronizam, PAC- eng. *plasma aldosterone concentration*, koncentracija aldosterona u plazmi, PRA-eng. *plasma renin activity*, aktivnost renina u plazmi, precrtnano iz knjige “*Williams Textbook of Endocrinology 14th ed*“ (urednici Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, (17))

4.2.4.2. POTVRDNI TESTOVI

Testom probira, kako je pojašnjeno u prethodnom odjeljku, ne postavlja se dijagnoza PA, osim iznimno (ukoliko pacijent ima hipertenziju, spontanu hipokalijemiju i izražen hiperaldosteronizam dokazan testom probira dobivenih vrijednosti PAC >20 ng/dL i PRA <1.0

ng/mL po satu). Potrebno je dakle, skupini sa pozitivnim testom probira, odnosno u pacijenata u kojih vrijednost PRA iznosi manje od 1 ng/mL po satu, a vrijednost PAC iznosi više od 10 ng/dL, potvrđnim testovima dokazati PA. Ti se testovi provode ispitivanjem supresije aldosterona oralnom primjenom natrijevog klorida i mjerenjem aldosterona u urinu ili intravenskim unosom otopine natrijevog klorida i mjerenjem PAC-a te danas rjeđe, fludrokortizonskim supresijskim testom. (17)

Oralni unos natrija postiže se prehranom sa visokim udjelom natrija tijekom 3 dana te se po potrebi dodatno primjenjuju i tablete natrijevog klorida kako bi se postigao unos natrija od 5000 mg. Pritom je iznimno važno kontrolirati krvni tlak i vrijednosti kalija u krvi svakodnevno budući da visoki unos natrija potiče kaliurezu i može biti uzrok ozbiljnoj hipokalijemiji. Treći dan od početka oralne primjene visokih koncentracija soli, skuplja se 24-satni urin iz kojeg se analiziraju aldosteron, natrij i kreatinin. Natrij se analizira kako bi se provjerilo je li postignut optimalan unos natrija te se vrijednosti veće od 200 mEq u 24-satnom urinu smatraju se potvrdom da je unos natrija zadovoljavajući. Ekskrecija aldosterona u urinu veća od 12 µg/ 24-satnom urinu smatra se pozitivnim nalazom odnosno dokazom da se radi o autonomnom lučenju aldosterona. Osjetljivost testa je 96%, a specifičnost 93%. (17, 23)

Sličan princip izvedbe ima potvrđni test za PA unosom natrija intravenskom infuzijom. Test se izvodi u sjedećem položaju i potrebno je da pacijent bude nataše. Intravenski se aplicira 2 litre izotonične otopine natrijevog klorida pomoću infuzijske pumpe tijekom više od 4 sata. Pritom se mjeri arterijski tlak i prati srčana frekvencija i ritam. Ukoliko se nakon intravenske infuzije izotonične otopine natrijevog klorida ne postigne supresija izlučivanja aldosterona odnosno vrijednost PAC-a iznosi više od 10 ng/dL, potvrđni test se smatra pozitivnim. Vrijednosti PAC-a

između 5 i 10 ng/dL smatraju se neodređenima i često ukazuju na moguću bilateralnu adrenalnu hiperplaziju. (17)

Fludrokortizonski supresijski test danas se u većini centara više ne izvodi. Naime, zamjećen je utjecaj primjene testa na QT interval i na pogoršanje funkcije lijevog ventrikula. Test se izvodio primjenom fludrokortizon acetata u kombinaciji sa tabletama natrijevog klorida tijekom 4 dana. Četvrti dan od početka izvođenja testa mjerio se PRA i PAC. Nemogućnost supresije PAC ispod 6 ng/dL uz nizak PRA smatrao se pozitivnim testom i dokazom PA. (17)

4.2.4.3. ODREĐIVANJE PODTIPA PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA

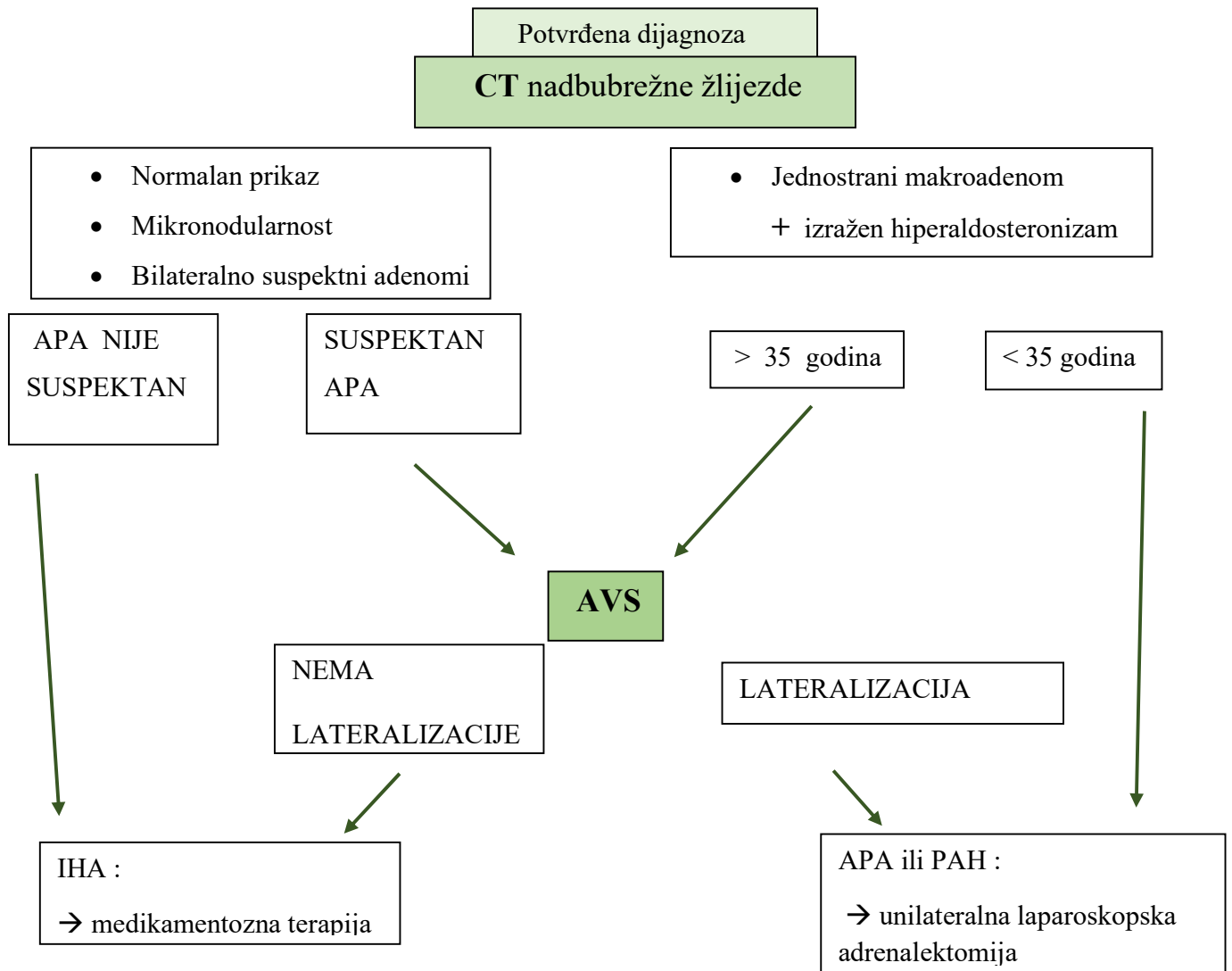
Nakon postavljanja dijagnoze PA, sljedeći dijagnostički izazov je odrediti podtip PA odnosno razlučiti je li uzrok aldosteronizma APA, PAH, IHA ili GRA. To je neizostavan dio dijagnostike budući da za pojedine tipove PA postoji specifično, uzročno, liječenje. Primjerice, u bolesnika sa APA i PAH unilateralna adrenalektomija dovodi do izlječenja odnosno normaliziraju se vrijednosti krvnog tlaka te se normalizira hipokalijemija, dok u pacijenata sa IHA, unilateralna ili bilateralna adrenalektomija rijetko dovodi do izlječenja. Stoga se IHA liječi medikamentozno. Procjena podtipa primarnog aldosteronizma započinje slikovnom pretragom kompjuteriziranom tomografijom (CT) nadbubrežnih žlijezda. (17)

Ukoliko se CT-om prikaže jednostrana, jednostavna i izolirana, niskokontrastna atenuacija koja odgovara makroadenom (procjenjena veličina je iznad 1 cm), a kontralateralna nadbubrežna žlijezda je uredne morfologije, te je pacijent mlađi od 35 godina i ima izražen primarni hiperaldosteronizam tada nisu potrebne dodatne pretrage i adrenalektomija se smatra racionalnom terapijskom opcijom (*vidi sliku 4.2*). Međutim, ukoliko CT-om nije jasno prikazan izvor

aldosteronizma, primjerice ukoliko se prikažu bilateralni makroadenomi, potrebni su dodatni testovi kojim će se moći precizno odrediti izvor aldosteronizma te učiniti terapijska adenalektomija. Svakako, interpretacija nalaza CT-a, ovisi o kliničkoj slici i o vrijednostima PRA-a i PAC-a. Primjerice, prema nalazu CT-a koji prikazuje nodularnu strukturu nadbubrežne žlijezde ili prikazuje normalnu strukturu, maleni APA-a mogu biti pogrešno očitani kao IHA. Zatim, unilateralan PAH se ponekad ne prikazuje na CT-u. Isto tako, makroadenom nadbubrežne žlijezde, nerijetko je nefunkcionalan, osobito u starijih od 40 godina, a ukoliko se ne uzme u obzir klinička slika i vrijednosti PRA-a i PAC-a može se krivo interpretirati kao APA-a. Općenito, pacijenti sa ozbiljnijom hipertenzijom, spontanom hipokalijemijom, višim koncentracijama aldosterona u plazmi (>30 ng/dL) i u urinu ($>30\mu\text{g}/24$ satnom urinu) te pacijenti mlađi od 50 godina imaju veliku vjerojatnost APA-a bez obzira na nalaz CT-a. (17)

Međutim, CT nadbubrežne žlijezde nije dostatan za razlikovanje APA-a i IHA-a. Vensko ispitivanje nadbubrežne žlijezde (AVS, *eng. adrenal venous sampling*) standardni je test kojim se može utvrditi koja nadbubrežna žlijezda proizvodi abnormalne količine aldosterona. To je kompleksna invazivna metoda za čiju izvedbu je potreban visokokvalificirani intervencijski radiolog. Pretragom se uzimaju uzorci venske krvi iz obje adrenalne žlijezde i donje šuplje vene te se uspoređuje koncentracija aldosterona secerniranog iz pojedine žlijezde. Radi kontrole je li kateter kojim se uzima uzorak krvi ispravno postavljen potrebno je, također, provjeriti omjer vrijednosti kortizola u krvi između donje šuplje vene i krvi pojedine nadbubrežne žlijezde. Omjer vrijednosti kortizola između venske krvi nadbubrežne žlijezde i krvi donje šuplje vene trebao bi biti veći od 3. Lateralizacijom adrenalne produkcije aldosterona se smatra ukoliko je omjer aldosteron/kortizol nadbubrežne žlijezde s jedne strane barem dvaput veći omjeru kontralateralne žlijezde. Utvrđena lateralizacija uz odgovarajuću kliničku sliku aldosteronizma i vrijednosti PAC-

a i PRA-a, indikacija je za laparoskopsko odstranjenje nadbubrežne žlijezde. AVS je, dakle, važan čimbenik za odabir načina liječenja PA (vidi sliku 4.2). (17, 22)



Slika 4.2. Smjernice za određivanje podtipa primarnog aldosteronizma. Pacijentima kojima je potvrđena dijagnoza PA, određivanje podtipa bolesti provodi se uz pomoć CT prikaza nadbubrežne žlijezde te ukoliko uz CT prikaz nije jasno koja je nadbubrežna žlijezda izvor aldosteronizma potrebno je učiniti AVS pretragu kojom se prikazuje lateralizacija produkcije aldosterona. APA-*eng. aldosteron producing adenom*, adenom koji producira aldosteron, AVS -*eng. adrenal venous sampling*, vensko ispitivanje nadbubrežne žlijezde, CT-*eng. computed tomography*, kopmjuterizirana tomografija, IHA -*eng. idiopathic hyperaldosteronism*, idiopatski aldosteronizam, PA- primarni aldosteronizam, PAH -*eng. primary adrenal hyperplasia*, primarna

adrenalna hiperplazija; precrtno iz knjige *“Williams Textbook of Endocrinology 14th ed“* (urednici Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, 17)

4.2.5. LIJEČENJE PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA

Svrha liječenja primarnog aldosteronizma je prevencija morbiditeta i mortaliteta povezanog sa HMOD-om, ali i sprječavanje štetnog djelovanja aldosterona na pojedine organe. Naime, mineralokortikoidni receptori (MR) nalaze se i u srcu, mozgu i krvnim žilama te je suvišak aldosterona povezan sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i mortaliteta. Stoga, normalizacija arterijskog tlaka nije jedini cilj liječenja PA, već pravilno liječenje uključuje i normalizaciju koncentracije cirkulirajućeg aldosterona te primjenu MRA. (17)

4.2.5.1. KIRURŠKO LIJEČENJE

Jednostrana adrenalektomija odličan je terapijski izbor za pacijente kojima je dokazano da je sindrom PA od kojeg boluju posljedica adenoma nadbubrežne žlijezde koji producira aldosteron ili jednostrane hiperplazije kore nadbubrežne žlijezde. Dakle, unilateralna adrenalektomija je optimalna u pacijenata kojima je abnormalna sekrecija aldosterona posljedica bolesti jedne žlijezde. U pacijenata koji su liječeni adrenalektomijom kvaliteta života znatno je bolja nego u pacijenata koji se liječe medikamentozno, primjenom MRA. Suprotno tome, medikamentozna terapija MRA-om terapijski je izbor u liječenju pacijenata sa IHA u kojih obostrana adrenalektomija nije preporučljiva. (17, 22)

Adrenalektomija se danas primarno vrši laparoskopski što je doprinijelo smanjenju postoperacijskih komplikacija i kraćem trajanju hospitalizacije. Budući da je APA maleni i često

multipli, potrebno je odstraniti cijelu nadbubrežnu žlijezdu. Kako bi se izbjegle komplikacije tijekom operacijskog zahvata važno je korigirati hipokalemiju preoperativno suplementima kalija ili primjenom MRA. Međutim, pacijenti koji su bili podvrgnuti adrenalektomiji skloni su razvoju hiperkalijemije. Stoga je odmah nakon zahvata potrebno prekinuti sa nadoknađivanjem kalija. Isto tako, nakon operacije potrebno je smanjiti primjenu antihipertenzivne terapije te bi trebalo prekinuti sa primjenom antihipertenziva koji potencijalno mogu uzrokovati hiperkalijemiju (ACE inhibitori i ARB-ovi) Radi kronične supresije RAAS-a nerijetko pacijenti nakon operacije razviju prolazni hipoaldosteronizam i hiperkalijemiju. Stoga je potrebno pratiti vrijednost kalija u serumu jednom tjedno tijekom 4 tjedna od operacije. Normalizacija hipertenzije se postupno odvija te se postiže i do 3 mjeseca nakon operacije. Ukoliko se ne postignu optimalne vrijednosti arterijskog tlaka najvjerojatnije se radi o koegzistentnoj primarnoj hipertenziji ili sekundarnoj hipertenziji povezom sa starijom dobi pacijenta ili oštećenjem bubrega. (17)

Kirurški se liječi i adrenokortikalni karcinom. Ranom detekcijom i potpunom kirurškom resekcijom moguće je postići izlječenje. Glavne odrednice loše prognoze jesu oštećenje kapsule tumorske mase, nalaz metastaza, primarni tretman u nespecijaliziranim centrima te na to valja paziti. Ukoliko je karcinom invadirao u okolne organe, pristupa se operativnom uklanjanju svih zahvaćenih struktura. Poželjno je i uklanjanje regionalnih limfnih čvorova. (22)

4.2.5.2. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

IHA i GRA podtipovi su primarnog aldosteronizma za koje je preporučljivo farmakološko liječenje. Naime, aldosteronizam koji je posljedica bilateralne patologije adrenalne žlijezde nije prikladno liječiti obostranom adrenalektomijom. Liječenje se provodi lijekovima koji pripadaju

skupini MRA, poput spironolaktona i eplerenona, koji svoje djelovanje ostvaruju blokirajući aldosteronske receptore. Time se smanjuje učinak aldosterona. Kako bi se postigle ciljne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka nerijetko je potrebna dodatna antihipertenzivna terapija. Najčešće se primjenjuje tiazidni diuretik u niskim dozama. Poradi rizika pogoršanja hipokalijemije uslijed primjene diuretika potrebno je pratiti vrijednost kalija u krvi. Također, uspjehu farmakološkog liječenja značajno doprinosi smanjeni unos natrija, održavanje optimalnog indeksa tjelesne mase i regularna tjelesna aktivnost. (17)

Spironolakton je lijek koji se primjenjuje za liječenje PA više od 50 godina. Primjenom spironolaktona postiže se brza korekcija hipokalijemije, ali je za regulaciju arterijskog tlaka potrebno čak 4-8 tjedana. Prvih 4-6 tjedana primjene potrebno je češće provjeravati vrijednosti kalija i kreatinina u krvi, osobito u dijabetičara i pacijenata sa kroničnim zatajivanjem bubrega. Spironolakton nije selektivan za MR. Antagonistička aktivnost spironolaktona na adrogenske receptore može uzrokovati bolnu ginekomastiju, erektilnu disfunkciju i smanjen libido u muškaraca, a agonistička aktivnost na progesteronske receptore može poremetiti menstrualni ciklus. Eplerenon, u usporedbi sa spironolaktonom ima manje antiadrogeno odnosno progestageno djelovanje, ali je i manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka. Kao i kod primjene spironolaktona, potrebno je nadzirati serumsku koncentraciju kalija i kreatinina te pratiti uspješnost korekcije krvnog tlaka. (17)

4.3. CUSHINGOV SINDROM

4.3.1. UVOD

Termin „Cushingov sindrom“ obuhvaća kliničko stanje koje je posljedica kronične izloženosti glukokortikoidnim hormonima bilo koje etiologije (17). Poremećaj može biti posljedica abnormalne stimulacije ACTH-om (npr. adenom hipofize koji producira kortikotropin, ektopična sekrecija ACTH najčešće kao posljedica karcinoidnog tumora), ili je neovisan o stimulaciji ACTH-om (adrenokortikalni adenom ili karcinom, nodularna hiperplazija adrenalne žlijezde) ili je posljedica terapijske primjene egzogenih glukokortikoida radi liječenja različitih imunoloških stanja. Termin „Cushingova bolest“ odnosi se na Cushingov sindrom koji je posljedica adenoma hipofize koji producira kortikotropin. Cushingova bolest je vrlo rijetka bolest sa incidencijom manjom od 1 slučaj na milijun ljudi godišnje (17), ali je najčešći endogeni uzrok Cushingova sindroma. Procijenjeno je da je samo 10 % Cushingova sindroma posljedica primarne bolesti nadbubrežne žlijezde u kojem je abnormalna sekrecija kortizola iz nadbubrežne žlijezde neovisna o ACTH-u. Većinom se radi o adenomu nadbubrežne žlijezde koji producira kortizol, a rjeđe uzrokom može biti i adrenokortikalni karcinom. Uzrok suviška nadbubrežnog kortizola može biti i primarna bilateralna makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde (PBMAH, *eng. primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia*) s niskim cirkulirajućim ACTH, ali s dokazanom autokrinom stimulacijom proizvodnje kortizola putem intraadrenalne proizvodnje ACTH. (22) Suprotno endogenom, iatrogeni Cushingov sindrom je vrlo čest što je posljedica široke primjene glukokortikoida u terapijske svrhe. (17, 22)

4.3.2. KLINIČKA SLIKA

Tipična klinička prezentacija (*vidi tablicu 4.1*) koja nas navodi da se radi o stanju hiperkortizolizma uključuje slabost proksimalnih mišića, okrugli oblik lica koje naliči na „pun mjesec“, progresivnu pretilost abdominalnog tipa (ekstremiteti su mršavi), supraklavikularne masne jastučice, široke strije crvene boje, hipertenziju, atrofičnu i tanku kožu, spontanu pojavu modrica i sporo zarastanje rana. Metabolizam glukoze je u stanju hiperkortizolizma neuravnotežen. Razvija se hiperglikemija uslijed pojačane glukoneogeneze te razvoja inzulinske rezistencije koja je posljedica pretilosti. Pacijenti uobičajeno razviju osteoporozu i skloni su frakturama. Imunološki sustav je suprimiran i stoga su česte rekurentne infekcije te gljivične infekcije. Bolesnici s CS mogu biti akutno ugroženi dubokom venskom trombozom i posljedičnom plućnom embolijom zbog hiperkoagulabilnog stanja povezanog s CS. Većina bolesnika ima i psihijatrijske simptome, uglavnom anksioznost ili depresiju, no može doći i do akutne paranoične ili depresivne psihoze. U žena se javlja nepravilnost menstrualnog ciklusa te se u nekih žena javljaju i znakovi suviška androgena, poput hirsutizma, akni, povećanje libida i dr. Ukoliko postoji izraziti suvišak androgena pojavljuju se znakovi virilizacije te tada valja posumnjati da se radi o adrenokortikalnom karcinomu. Za CS koji je posljedica adrenokortikalnog karcinoma karakteristično je da se klinički simptomi povezani s viškom glukokortikoida razvijaju vrlo brzo, u razdoblju tijekom tri do šest mjeseci. Također, karakteristično je da bolesnici koji istovremeno imaju hipersekreciju adrenalnih androgena možda neće zamjetiti razvoj tipičnih kataboličkih učinka viška glukokortikoida (atrofija mišića i kože). (22, 25, 26)

Tablica 4.1. Znakovi i simptomi Cushingovog sindroma, preuzeto iz članka Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome, autora Nieman LK [7.6.2022.] (26)

ČESTI SIMPTOMI I ZNAKOVI	MANJE ČESTI SIMPTOMI I ZNAKOVI
smanjeni libido	abnormalnosti u EKG-u, aterosklerotske promjene
debljanje i pretilost tipične distribucije masnog tkiva	strije
okruglo lice	edemi
promjene u menstrualnom ciklusu	slabost proksimalnih mišića
hirzutizam	osteopenija i prijelomi
Hipertenzija	glavobolja
Ekhimoze	bol u leđima
letargija i depresija	rekurentne infekcije
dorzalni masni jastučić („bivolja grba“)	abdominalna bol
pletora	akne
intolerancija glukoze	ćelavost ženskog tipa

4.3.3. PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE UZROKOVANE CUSHINGOVIM SINDROMOM

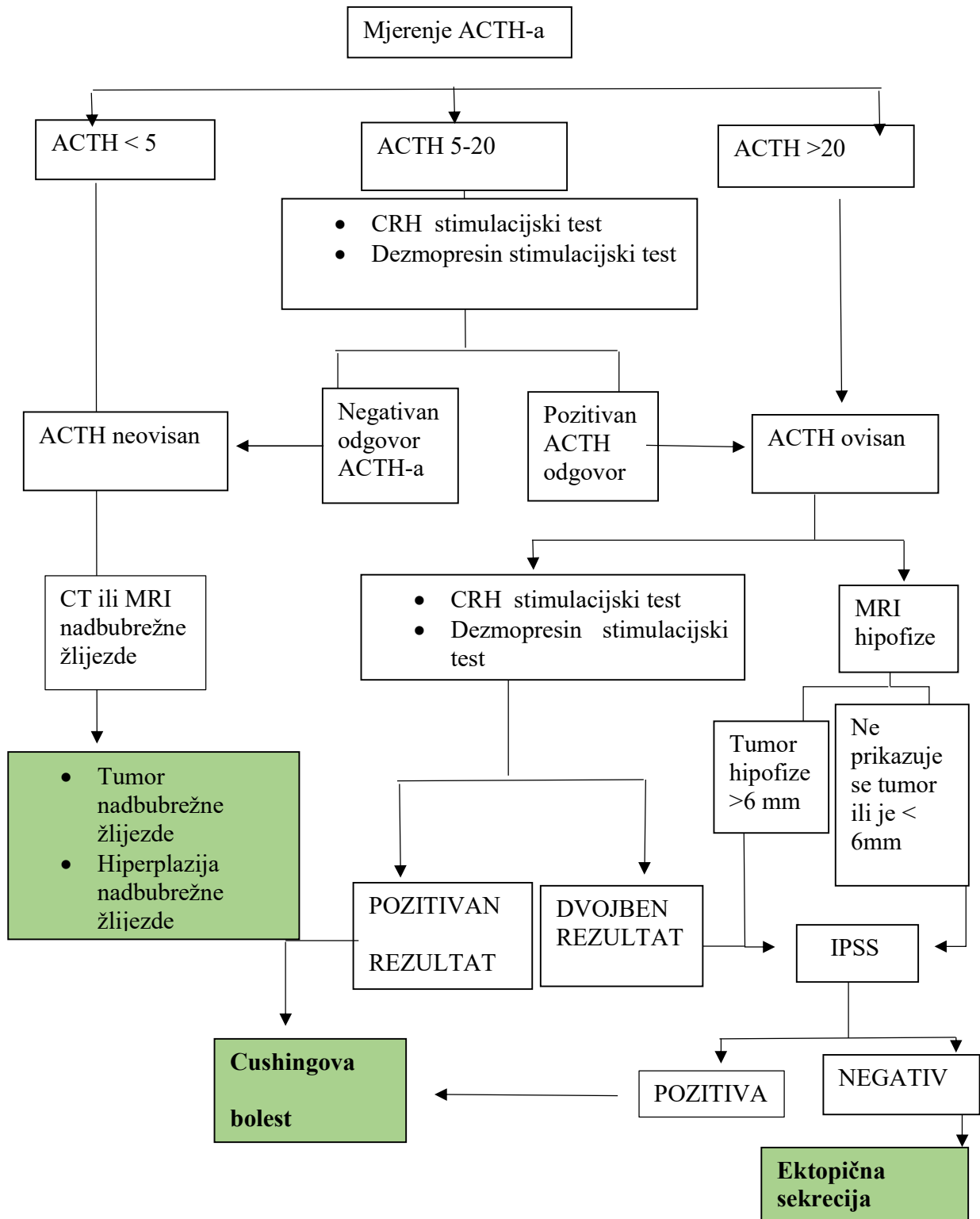
Glukokortikoidi povišuju krvni tlak raznim mehanizmima kojima utječu prvenstveno na funkciju bubrega i krvožilnog sustava. Glukokortikoidi povećavaju osjetljivost glatkih mišićnih stanica krvnih žila na djelovanje kateholamina i angiotenzina II. Zatim, povećavaju sintezu angitenzinogena u jetri i time aktiviraju RAAS. Glukokortikoidi, kako je opisano u odjeljku 4.1., djeluju i na MR receptore. Time ostvaruju mineralokortikoidni učinak odnosno uzrokuju povećanu sekreciju kalija, a zadržavanje natrija i vode. (17)

4.3.4. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

CS se prezentira mnogobrojnim simptomima i znakovima (*vidi tablicu 4.1*). Nažalost, niti jedan od njih nije patognomoničan, a mnogi su nespecifični (npr. pretilost, hipertenzija, menstrualna nepravilnost). Ukoliko nas klinička slika upućuje na potencijalni hiperkortizolizam najprije je potrebno anamnestički provjeriti je li posrijedi riječ o egzogenom unosu kortizola. Zatim je opravdano posegnuti za inicijalnim testovima. (17)

Početni dijagnostički testovi za hiperkortizolizam trebaju imati visoku osjetljivost. Budući da je u pacijenata sa CS narušen uobičajeni cirkadijani ritam lučenja kortizola, za otkrivanje CS provodi se mjerenje ponoćne razine kortizola u slini kao inicijalno testiranje. Radi preciznijeg rezultata potrebno je provesti najmanje dva mjerenja. Kao inicijalno testiranje provodi se i određivanje vrijednosti slobodnog kortizola u 24-satnom urinu (UFC, *eng. urinary free cortisol*), prekononočni supresijski test niskom dozom deksametazona (DST, *eng. dexamethason suppression test*) te dvodnevni test supresije niskom dozom deksametazona odnosno tzv. dvodnevni DST od 2 mg. UFC inicijalni test potrebno je provesti bar dva puta. Ukoliko su vrijednosti inicijalnih testova normalne može se isključiti CS. Dijagnoza CS se postavlja ako su najmanje dva različita testa prve linije nedvojbeno abnormalna. U bolesnika s jednim abnormalnim rezultatom testa (koji bi mogao predstavljati pravi CS ili lažno pozitivan rezultat), predlaže se dodatna evaluacija. To uključuje isključivanje fiziološkog hiperkortizolizma (fiziološki hiperkortizolizam može biti povezan sa trudnoćom, izrazitom pretilošću, psihičkim, ali i fizičkim stresom i dr.), ponavljanje inicijalnih testova te konzultaciju sa endokrinologom. Po potrebi može se mjeriti i serumski ponoćni kortizol ili provesti deksametazon-CRH (*eng. corticotropine releasing hormone, kortikotropin stimulirajući hormon*) test. (17, 22, 27, 28, 29, 30)

Nakon što se postavila dijagnoza hiperkortizolizma, prelazi se na drugu fazu dijagnostičke obrade odnosno treba se utvrditi njegov uzrok. Daljnju obradu bolesnika s potvrđenim CS trebao bi provoditi specijalist endokrinolog. Prvi korak u otkrivanju etiologije kortizolizma čini mjerenje ACTH-a u plazmi (*vidi sliku 4.3*). Budući da je lučenje ACTH-a epizodično u bolesnika s CS bilo kojeg uzroka, preporuča se mjerenje u najmanje dva odvojena dana. Ukoliko je dokazana niska koncentracija ACTH-a u plazmi ($<5 \text{ pg / mL}$) zaključujemo da je kortizolizam neovisan o ACTH-u. U tom slučaju daljnju obradu čini CT slikanje nadbubrežne žlijezde. Time se želi utvrditi uzrok primarnog kortizolizma odnosno utvrditi je li uzrok adenom nadbubrežne žlijezde, adrenokortikalni karcinom ili bilateralna makronodularna hiperplazija nadbubrežne žlijezde. Vrijednosti ACTH u plazmi između $5 \text{ i } 20 \text{ pg / mL}$ su manje definitivne, ali obično ukazuju na to da lučenje kortizola ovisi o ACTH. U tom slučaju pacijenti bi se trebali ponovo podvrgnuti testiranju koncentracije ACTH odnosno mjerenju CRH ili dezmopresin stimulacijskom testu. (*vidi sliku 4.3*) Ako je koncentracija ACTH u plazmi iznad 20 pg / mL može se pretpostaviti da je kortizolizam posljedica stimulacije adrenalne žlijezde visokim dozama ACTH-a odnosno da je ovisan o ACTH-u. Daljnji dijagnostički zadatak je utvrditi izvor sekrecije ACTH-a. Većina ovih pacijenata ima hipofizni kortikotropni adenom ($>80\%$), a preostali imaju ektopično lučenje ACTH-a ili vrlo rijetko ektopično lučenje CRH ($<0.5\%$). Različiti testovi, sami ili u kombinaciji, dostupni su za razlikovanje hipofiznih od ektopičnih izvora ACTH. Neinvazivno biokemijsko testiranje uključuje CRH stimulacijski test, DST test (sa visokom dozom deksametazona) i dezmopresin stimulacijski test. Kada jedan od ovih testova ukazuje na Cushingovu bolest, potrebno je učiniti magnetnu rezonanciju (MRI, *eng. magnetic resonance imaging*) hipofize. Snimanje hipofize nije potrebno u bolesnika kod kojih navedeni endokrini testovi nedvojbeno sugeriraju ektopično lučenje ACTH. Bolesnici kojima je neinvazivnim biokemijskim testovima



Slika 4.3. Dijagnostički pristup za otkrivanje etiologije hiperkortizolizma. Pacijentima kojima je utvrđen hiperkortizolizam se na temelju određivanja vrijednosti ACTH-a u krvi može zaključiti imaju li lučenje kortizola koje je ovisno o stimulaciji ACTH-om ili se radi o autonomnoj produkciji kortizola. Ukoliko se utvrdi da se radi o autonomnoj produkciji kortizola CT prikazom ili MRI adrenalne žlijezde treba razlučiti radi li se o tumoru ili hiperplaziji nadbubrežne žlijezde. Ako se utvrdi da je sinteza kortizola ovisna o ACTH-u potrebno je daljnim endokrinološkim testovima te IPSS-om utvrditi radi li se o Cushingovoj bolesti ili je sekrecija kortizola ektopična. Detaljnije objašnjenje vidi u tekstu, odjeljak 4.3.4.; ACTH - adrenokortikotropni hormon, CRH – eng. *corticotropine releasing hormone*, kortikotropin oslobađajući hormon, CS – Cushingov sindrom, CT -kompjuterizirana tomografija DST -eng. *dexamethason suppression test*, supresijski test deksametazonom , MRI – magnetna rezonancija, IPSS - eng. *inferior petrosal venous sampling*, ispitivanje donjeg petroznog sinusa; precrtano prema *Algorithm 1. "Testing to establish the cause of Cushing's syndrome"*, iz članka *"Establishing the cause of Cushing's syndrome"* (autor Nieman LK , 27)

utvrđena Cushingova bolest, a na MRI nije dokazana lezije hipofize, ili je prikazana lezija manja od 6 mm u promjeru, preporučljivo je napraviti kateterizaciju donjeg petroznog sinusa (IPSS, eng. *inferior petrosal venous sampling*). IPSS je invazivna pretraga kojom se kateterom ulazi putem jugularne (ili femoralne) vene u donji petrozni sinus obostrano, te se uzimaju uzorci krvi. Zatim se uspoređuju vrijednosti ACTH-a u perifernoj krvi i krvi iz petroznog sinusa (koji je drenažni sliv krvi iz hipofize) te se na temelju omjera procjenjuje je li ACTH secerniran iz hipofize ili je posljedica ektopičnoga lučenja. (27) Zatim se uspoređuju vrijednosti ACTH-a u perifernoj krvi i krvi iz petroznog sinusa (koji je drenažni sliv krvi iz hipofize) te se na temelju omjera procjenjuje je li ACTH secerniran iz hipofize ili je posljedica ektopičnoga lučenja. (27)

4.3.5. LIJEČENJE CUSHINGOVA SINDROMA

Liječenje CS trebalo bi biti usmjereno prema specifičnom uzroku. Liječenje ACTH neovisnog CS sastoji se od kirurškog uklanjanja tumora nadbubrežne žlijezde. Za manje tumore

može se koristiti minimalno invazivni pristup, dok je za veće tumore i one za koje se sumnja na malignitet otvoreni pristup poželjniji. Cushingova bolest liječi se uklanjanjem kortikotropnog tumora hipofize, obično endoskopskim transsfenoidnim pristupom. To rezultira početnom stopom izlječenja od 70-80%. Međutim, čak i nakon početne remisije nakon operacije, važno je dugotrajno praćenje jer se kasni recidiv javlja u značajnog broja bolesnika. U pacijenata u kojih se javi recidiv može se ponoviti uklanjanje adenoma na jednak način, ili se u liječenju koristi radioterapija, stereotaktičko kirurško liječenje ili bilateralna adrenalektomija. Bilateralna adrenalektomija podrazumijeva doživotnu primjenu egzogenih kortikosteroida odnosno hidrokortizona. U pacijenata koji imaju ozbiljan kortizolizam udružen sa hipokalijemijom koju je teško regulirati ili ozbiljnom hipertenzijom trebalo bi u razdoblju prijeoperacije uvesti i farmakološko liječenje. U slučaju da pacijent ima CS uslijed ektopičnog lučenja ACTH-a i da nije moguće utvrditi primarno sjelo potrebno je procijeniti da li je bolja terapijska opcija bilateralna adrenalektomija i doživotna primjena egzogenih kortikosteroida ili doživotno farmakološko liječenje. (22)

Glavne indikacije za farmakološku kontrolu hiperkortizolizma su: priprema za operaciju, perzistentnost ili recidiv hiperkortizolizma nakon operacije, razdoblje od početka zračenja pa do učinka zračenja hipofize, okultni ektopični ACTH sindrom, teški hiperkortizolizam ili hiperkortizolizam povezan s malignitetom te kada je operacija je kontraindicirana. Lijekovi koji se primjenjuju su metirapon i ketokonazol. Metirapon inhibira sintezu kortizola na razini enzima 11 β -hidroksilaze dok antimikotik ketokonazol inhibira rane faze steroidogeneze. Nedavno je uveden lijek osilodrostat za liječenje CS koji je potentan inhibitor 11 β -hidroksilaze te također snažno inhibira aldosteron sintazu. Mitotan, je adrenolitički agens koji je također učinkovit za smanjenje kortizola. Zbog svog profila nuspojava, mitotan se najčešće se koristi u liječenju adrenokortikalnog karcinoma. U stanju ozbiljnog hiperkortizolizma može se primjeniti etomidat

(inače anestetik) koji snažno inhibira 11 β -hidroksilazu i aldosteron sintetazu. Etomidat se primjenjuje kontinuiranom intravenskom infuzijom u niskim, neanestetskim dozama. Za liječenje Cushingove bolesti, ukoliko se ne uspije postići kirurško izlječenje, može se potkožno primjeniti pasireotid, agonist somatostatinskih receptora. (22, 31)

4.4. KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je skupina autosomno recesivnih poremećaja uzrokovanih defektnim enzimima steroidogeneze u adrenalnoj žlijezdi koji rezultiraju nedostatkom lučenja kortizola te suviškom hormona prekursora kortizola. Približno 90% slučajeva KAH-a je uzrokovano nedostatkom 21-hidroksilaze, ali taj oblik KAH-a ne uzrokuje hipertenziju. Sa sekundarnom hipertenzijom i hipokalijemijom povezani su KAH koji je posljedica nedostatka 11 β -hidroksilaze i KAH zbog nedostatka 17 α -hidroksilaze.(17)

Ozbiljnost bolesti ovisi o težini genske promjene i stupnju disfunkcije steroidogeneze te u pojedinaca može doći i do adrenalne krize uzrokovane nedostatkom kortizola. Zbog deficita kortizola onemogućena je negativna povratna sprega kojom kortizol uobičajeno djeluje na hipofizu, ACTH se otpušta u visokim koncentracijama i uzrokuje hiperplaziju nadbubrežne žlijezde i prekomjernu sintezu prekursora kortizola. Nakupljanje adrenalnih spolnih hormona uzrokuje djelomičnu ili potpunu virilizaciju u djevojčica te hiperpigmentaciju skrotuma u dječaka već u novorođenačkoj dobi. Radi opisane, specifične kliničke slike, KAH se obično dijagnosticira već u neonatalnom razdoblju. Međutim, djelomični enzimski defekti povezani su sa blažom kliničkom slikom i mogu se prepoznati i kasnije, tijekom djetinjstva, a ponekad i tek u odrasloj dobi. Određeni prekursori kortizola, primjerice deoksikortikosteron (DOC, *eng.*

deoxycorticosterone) te kortikosteron imaju mineralokortikoidno djelovanje i uzrokuju sekundarnu hipertenziju. (17, 32)

Nedostatak 11 β -hidroksilaze čini do 7% svih slučajeva KAH-a, s incidencijom od 1 na 100 000 živorođenih. Specifičnost ovog poremećaja je da radi poremećaja u steroidogenezi dolazi do povećane sinteze DOC-a koji ima mineralokortikoidni efekt i uzrokuje AH i hipokalijemiju. Inicijalno testiranje uključuje mjerenje 11-deoksikortizola, androstendiona, testosterona i dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) u krvi. Ako su inicijalni testovi pozitivni tada se provodi potvrdno genetičko testiranje. Liječenje uključuje nadomjesnu terapiju glukokortikoidima čime se osim nadomještanja kortizola postiže i supresija hiperandrogenizma. (17)

Nedostatak 17 α -hidroksilaze je rjeđi poremećaj od nedostatka 11 β -hidroksilaze. U tom poremećaju, osim što je onemogućena sinteza kortizola, također je narušena sinteza spolnih hormona. Radi deficita spolnih hormona muška djeca ne razvijaju spolovilo. Izostaje pubertetski razvoj u oba spola, nisu razvijene sekundarne spolne osobine, a ženska djeca imaju primarnu amenoreju uz povećane vrijednosti folikulstimulirajućeg i luteinskog hormona. Disfunkcionalna steroidogeneza rezultira ekcesivnim stvaranjem kortikosterona i DOC-a koji uzrokuju hipertenziju i hipokalijemiju. Dijagnoza se obično postavlja u vrijeme puberteta kada se utvrdi abnormalan spolni razvoj koji se javlja istovremeno sa hipertenzijom i hipokalemijom. Početni probirni testovi uključuju mjerenje razine androstendiona, testosterona, DHEAS, 17-hidroksiprogesterona, aldosterona i kortizola u krvi. Snižene vrijednosti navedenih hormona ukazuju na manjak 17 α -hidroksilaze. Također, inicijalno testiranje uključuje mjerenje koncentracije DOC-a i kortikosterona u plazmi za koje se očekuje da su u ovome poremećaju povišene. Kao potvrdno testiranje radi se genska analiza. Liječenje uključuje nadomještanje kortizola i spolnih hormona. (17)

4.5. FEOKROMOCITOM

Feokromocitom je tumor koji luči kateholamine, a koji nastaje iz kromafinskih stanica srži nadbubrežne žlijezde. Paragangliom koji luči kateholamin tzv. „ekstra-nadbubrežni feokromocitom“ ima sličnu kliničku sliku i liječi se sličnim pristupima te mnogi kliničari koriste izraz „feokromocitom“ za označavanje i feokromocitoma nadbubrežne žlijezde i paraganglioma koji luče kateholamine. Važno je napomenuti kako se feokromocitom ne ubraja u bolesti kore nadbubrežne žlijezde, budući da je embriološki i anatomski povezan sa srži nadbubrežne žlijezde. Ovdje je prikazan radi diferencijalno-dijagnostičkog značaja. (33)

Simptomi feokromocitoma su prisutni u tek oko 50% oboljelih. Tipično je da se simptomi javljaju u paroksizmima. Klasičan trijas simptoma čini epizodična glavobolja, generalizirano znojenje i tahikardija, no u većine pacijenata, klasičan trijas zapravo, nije izražen. Trajna ili paroksizmalna hipertenzija najčešći je znak feokromocitoma. Međutim, otprilike 5 do 15% pacijenata je normotenzivno. U nekih pacijenata javljaju se feokromocitomske krize. Presentacija iste varijabilna je, ali najčešće ju karakterizira hipertenzija ili hipotenzija, hipertermija (temperatura > 40 °C), promjene mentalnog statusa, bljedilo, palpitacije, glavobolja i dijaforeza. Suvišak kateholamina dovodi do poremećaja u metabolizmu glukoze te se razvija inzulinska rezistencija, povećane vrijednosti glukoze u krvi mjerene natašte te razvoj šećerne bolesti tipa 2. Ponekad oboljeli razvijaju kardiomiopatiju uzrokovana suviškom kateholamina. (17,33)

Dijagnoza feokromocitoma postavlja se na temelju biokemijske potvrde hipersekrecije kateholamina, nakon čega slijedi identifikacija tumora slikovnim spretragama. Najprije se provodi mjerenje metanefrina i slobodnih kateholamina u 24-satnom urinu. Neki autori preporučaju i mjerenje frakcioniranog metanefrina u plazmi kao inicijalni test. Ukoliko su rezultati navedenih

testova uredni može se isključiti da se radi o feokromocitomu. Ako se pacijent obrađuje radi paroksizmalnih simptoma potrebno je mjerenje provoditi za vrijeme paroksizma. Pacijenta kojem je biokemijski potvrđen feokromocitom potrebno je podvrgnuti radiološkoj evaluaciji (CT ili MRI abdomena) kako bi se prikazala lokalizacija tumora. (33)

Liječenje feokromocitoma je kirurško odstranjenje tumora te se preporuča se minimalno invazivna lokalizirana adrenalektomija. Pritom treba voditi računa o potencijalnoj opasnosti nastupa paroksizma tijekom operacije i trebalo bi izbjegavati lijekove za koje se zna da mogu provocirati napadaj. (34)

5. RASPRAVA

AH se može otkriti vrlo jednostavnim i pristupačnim mjerenjem krvnog tlaka te je liječenje hipertenzije, također, u većini slučajeva, u početnom stadiju jednostavno. Međutim, među oboljelima od AH, ipak je velik broj nedijagnosticiranih te neadekvatno liječenih, čime se udvostručuje rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti, uključujući bolest koronarnih arterija i zatajivanje srca te rizik nastupa ishemičnog i hemoragičnog moždanog udara, razvoj kronične bolesti bubrega te bolesti perifernih arterija. Stoga je važan javnozdravstveni zadatak probir na AH u općoj populaciji te postizanje optimalnih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka.

Procjenjuje se da je učestalost sekundarne hipertenzije oko 5-15% (2) te je zbog visoke prevalencije AH aktivno traženje pacijenata koji boluju od sekundarne hipertenzije među hipertoničarima ekonomski neisplativo. Stoga se probir na sekundarnu hipertenziju čini u onih pacijenata koji imaju određene karakteristike koje upućuju na moguću sekundarnu hipertenziju. Međutim, među oboljelima kojima je postavljena dijagnoza AH, nerijetko sekundarna

hipertenzija, a tako i oboljenja nadbubrežne žlijezde, ostane nedijagnosticirana. Obzirom da je sekundarna hipertenzija potencijalno izlječiva, ti su pacijenti neopravdano izloženi štetnom djelovanju visokog krvnog tlaka, ali i štetnom djelovanju primarne bolesti koja uzrokuje povišenje tlaka, te imaju veći rizik razvoja HMOD-a i veći rizik od fatalnog kardiovaskularnog incidenta. Primjerice, pacijenti sa PA skloniji su HMOD-u nego hipertoničari sa EH, budući da aldosteronizam osim indirektnog patofiziološkog učinka putem AH, ima i izravno štetno djelovanje na miokard srca, bubrežne glomerule i krvne žile. Iako se aldosteronizam uobičajeno prezentira povišenjem arterijskog tlaka i hipokalijemijom, mnogi bolesnici su asimptomatski ili imaju tek blage simptome. Budući da rana dijagnoza i specifično liječenje smanjuju kardiovaskularni morbiditet povezan sa aldosteronizmom, a da je PA nerijetko asimptomatski, postavlja se pitanje je li potrebno provoditi test probira na primarni hiperaldosteronizam u skupini u kojoj se očekuje visoka prevalencija ili bi bilo ispravnije provoditi ga svakom hipertenzivnom pacijentu. Također, iako Cushingov sindrom ima karakterističnu kliničku manifestaciju često je teško prepoznati sindrom budući da postoji širok spektar manifestacija od subkliničkih do očitih simptoma i znakova. Nadalje, neki od njih (kao što su pretilost, hipertenzija i intolerancija na glukozu) česte su i kod osoba koje nemaju hiperfunkciju nadbubrežne žlijezde. Važan klinički pokazatelj prisutnosti viška glukokortikoida je istovremeni razvoj i povećanje ozbiljnosti nekoliko simptoma i znakova karakterističnih za sindrom. Ako se isto prepozna trebalo bi razmotriti provođenje inicijalnih testova kojim se ispituje CS.

6. ZAKLJUČAK

Arterijska hipertenzija je kronična bolest koju obilježava trajno povišenje sistoličkog i/ili dijastoličkog krvnog tlaka. Hipertenzija koja je posljedica patofiziološkog utjecaja neke bolesti koju se može identificirati i liječiti te na taj način korigirati povišeni krvni tlak nazivamo sekundarnom hipertenzijom. Oboljenja kore nadbubrežne žlijezde radi ekscesivnog stvaranja aldosterona u primarnom aldosteronizmu, odnosno kortizola u Cushingovu sindromu ili određenih prekursora kortizola u kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji i mineralokortikoidnog utjecaja tih hormona uzrokuje povišenje arterijskog krvnog tlaka i sekundarnu hipertenziju. Osim što su pacijenti koji boluju od navedenih endokrinih poremećaja izloženi štetnom djelovanju hipertenzije na vaskularni sustav i na mnogobrojne organe, ti su pacijenti također izloženi i štetnom djelovanju aldosterona odnosno kortizola. Ti se poremećaji, ukoliko se prepoznaju i dijagnostički potvrde mogu uspješno liječiti te se time značajno smanjuje kardiovaskularni rizik te hipertenzijom uzrokovano oštećenje organa. Stoga je nedvojbeno činjenica kako je iznimno važno prepoznati na vrijeme sekundarnu hipertenziju koja je posljedica endokrinoloških oboljenja adrenalne žlijezde. Danas se smatra da je primarni aldosteronizam najčešći uzrok sekundarne hipertenzije kojeg je moguće liječiti. Obzirom da primarni aldosteronizam nerijetko ima asimptomatski klinički tijek koji se može previdjeti, a koji svejedno ima štetan utjecaj na organizam, danas se preporuča svakome hipertenzivnom pacijentu napraviti probir na primarni aldosteronizam. Cushingov sindrom koji je posljedica primarne bolesti adrenalne žlijezde i kongenitalna adrenalna hiperplazija su rijetke bolesti čija se klinička slika jasnije prezentira te se probir i daljnja dijagnostika vrše u pacijenata sa kliničkom indikacijom.

7. SAŽETAK

Nadbubrežna ili adrenalna žlijezda endokrini je organ koji u krv secernira hormone čije fiziološko djelovanje sudjeluje u mehanizmu regulacije krvnoga tlaka. Stoga određene bolesti kore adrenalne žlijezde u kojima se stvara suvišak hormona koji se tu sintetiziraju posljedično povisuju arterijski tlak. U bolesti kore nadbubrežne žlijezde koje uzrokuju hipertenziju ubrajamo primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom i kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. Primarni aldosteronizam se nekada smatrao rijetkim uzrokom hipertenzije. Međutim, novijim istraživanjima dokazano je kako je prevalencija PA daleko češća. Danas mnogi autori smatraju kako je PA najčešći uzrok sekundarne hipertenzije kojeg je moguće uspješno liječiti, a koji je još uvijek nerijetko neprepoznat. Stoga se preporuča provođenje testa probira u svih hipertenzivnih pacijenata. Suprotno PA, CS neovisan o adrenokortikotropnom hormon i KAH vrlo su rijetke bolesti čija je klinička prezentacija jasnija te se testiranje na te bolesti vrši samo ukoliko postoji klinička indikacija.

Ključne riječi: hipertenzija, primarni aldosteronizam, Cushingov sindrom, hiperkortizolizam, feokromocitom, Connov sindrom

8. SUMMARY

The adrenal gland is an endocrine organ that secretes hormones into the blood whose physiological action participates in the mechanism of blood pressure regulation. Therefore, certain diseases of the adrenal cortex in which an excess of hormones are produced, which are synthesized

there, consequently increase arterial pressure. The diseases of the adrenal cortex that cause hypertension include primary aldosteronism, Cushing's syndrome, and congenital adrenal hyperplasia. Primary aldosteronism was once considered a rare cause of hypertension. However, recent research has shown that the prevalence of PA is far more common. Today, many authors believe that PA is the most common cause of successfully treated secondary hypertension, which is still often unrecognized. Therefore, it is recommended that a screening test be performed in all hypertensive patients. In contrast to PA, adrenocorticotrophic hormone-independent CS and KAH are very rare diseases whose clinical presentation is clearer and testing for these diseases is performed only if there is a clinical indication.

Key words: hypertension, primary aldosteronism, Cushing's syndrome, hypercortisolism, pheochromocytoma, Conn's syndrome

9. LITERATURA

1. Kotchen TA. Hypertension. U: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 21ed. United States of America: McGrawHill; 2022. [citirano 5.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=265454202&bookid=3095#266382192>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018)39, 3021–3104. [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
3. Basile J, Bloch MJ. Overview of hypertension in adults. U: UpToDate[Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 5.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. Delić BD, Boban M, editors. Pregled hipertenzije. U: Porter RS, editor. MSD priručnik za liječnike. 20th ed. 2018. United States of America: Merck Sharp and Dohme Corp. [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15090>
5. Guyton AC, Hall EJ. Medicinska fiziologija. 13th ed. Medicinska naklada, 10000 Zagreb, Cankarova 13
6. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. Am Fam Physician. [Internet]. 2017. [citirano 19.5.2022.];96(7):453-461. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094913/>
7. Textor S. Evaluation of secondary hypertension. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
8. Bakris GL. Renovaskularna hipertenzija. U: Porter RS, editor. MSD priručnik za liječnike. 20th ed. 2018. United States of America: Merck Sharp and Dohme Corp. [citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15092&search=renovaskularna#toc-fibromuskularna-displazija>
9. Textor S. Establishing the diagnosis of renovascular hypertension. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 19.5.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

10. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stentiranje i farmakološka terapija za aterosklerotske stenoze renalnih arterija. *N Engl J Med* 370:13–22. [Internet]. 2014. [citirano 19.5.2022.] DOI: 10.1056/NEJMoa1310753.
11. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. [Internet] 1997;96(1):44-49. doi:10.1161/01.cir.96.1.44 . [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236415/>
12. Lisica ID, Vučinić IL. Liječenje bolesnika s arterijskom hipertenzijom u obiteljskoj medicini – Možemo li bolje? [Internet] *Med Fam Croat*, Vol 28, No1-2, 2020. [citirano 31.5.2022.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/249350>
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):e140-e144]. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.000000000000065 . [citirano 1.6.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133356/>
14. Brent ME. Initial evaluation of the hypertensive adults. U: *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 1.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M et al. 2021 ESC/ESH Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 32273337. [citirano 21.6.2022.] Dostupno na: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2021-ESC-Guidelines-on-cardiovascular-disease-prevention-in-clinical-practice>
16. Kulišić SM. Mjerenje gležanjskog indeksa (ABPI). In: *Acta Med Croatica*, 66 (Supl. 1) (2012) 89-91 [citirano 3.6.2022.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/145353>
17. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. *Williams Textbook of Endocrinology* 14th ed. Elsevier 2019. Philadelphia. eBook ISBN9780323711548. [citirano 6.5.2022.] Dostupno na: <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-endocrinology/melmed/978-0-323-55596-8>

18. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):e414]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3771-3783. doi:10.1210/clinem/dgaa606 [citirano 23.5.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865201/>
19. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540 [citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1798888/>
20. Kramer NR, Millman RP. Overview of polysomnography in adults. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
21. Mann JFE. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 10.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
22. Arlt W. Disorders of the Adrenal Cortex. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 21ed. United States of America: McGrawHill; 2022. [citirano 21.5.2022.] Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265440131>
23. Grossman AB. Primarni aldosteronizam. In: Porter RS, editor. *MSD priručnik za liječnike*. 20th ed. 2018. United States of America: Merck Sharp and Dohme Corp. [citirano 3.6.2022.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15006>
24. Young WF. Diagnosis of primary aldosteronism. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 6.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Lacroix A. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. . U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 7.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
26. Nieman LK. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 7.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
27. Niemann LK. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 7.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

28. Lacroix A. Dexamethasone suppression tests. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 8.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
29. Nieman LK. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. [Internet]. J Clin Endocrinol Metab. May 2008, 93(5):1526 –1540. [citirano 21.6.2022.] Dostupno na: <https://academic.oup.com/jcem/article/93/5/1526/2598096>
30. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. [Internet]. 2021 Dec;9(12):847-875 [citirano 21.6.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687601/>
31. Nieman LK, Medical therapy of hypercortisolism (Cushing's syndrome) U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
32. Merke DP, Auchus RJ, Clinical manifestations and diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
33. Young WF. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 12.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
34. Young WF, Kebebew E. Treatment of pheochromocytoma in adults. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citirano 12.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

10. ŽIVOTOPIS

Mihaela Tanković rođena je 17.12.1996. u Rijeci. Osnovnu školu do 6. razreda osnovne škole pohađala je u Pazinu te je osnovnoškolsko obrazovanje završila u Kanfanaru. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja sudjeluje u natjecanjima iz matematike i geografije. Pohađala je petogodišnju srednju medicinsku školu u Puli gdje je u gotovo svakodnevnom radu sa pacijentima stekla ljubav prema medicini i radu sa ljudima. 2016. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci gdje sa odličnim uspjehom i u roku polaže svaku akademsku godinu. Tijekom pandemije uzrokovane virusom SARS-CoV-2 radila je na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo u Rijeci. U slobodno vrijeme bavi se rekreativnim trčanjem i planinarenjem te je aktivni član „Planinarskog društva Kamenjak“ u Rijeci.