

# PROTOKOL

# ENDOKRINOLOŠKIH TESTOVA

Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ



**NAKLADNIK**

Systema Frontis

**UREDNICIA**

doc. dr. sc. Anela Novak, dr. med.

**AUTORI**

prof. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med., dr. sc. Ivana Kraljević, dr. med.,  
dr. sc. Tanja Miličević Milardović, dr. med., doc. dr. sc. Anela Novak, dr. med.,  
dr. sc. Mirsala Solak, dr. med., dr. sc. Karin Zibar Tomšić, dr. med.,  
Marija Tripolski, dr. med.

**RECENZENTI**

izv. prof. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med., prof. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.,  
doc. dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.

**LEKTORICA**

Ivana Dražić

**DIZAJN NASLOVNICE**

Marija Cindrić

**GRAFIČKA PRIPREMA**

Marija Cindrić

**TISAK**

Systema Frontis

# PROTOKOL ENDOKRINOLOŠKIH TESTOVA

Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ

*dopunjeno izdanje*

**Kolovoz, 2024**

Copyright © 2024. Sva autorska prava pridržana. Nijedan dio ove knjige ne smije  
biti objavljen ili pretisnut bez prethodne suglasnosti vlasnika autorskih prava

**Dostupno na [www.hded.hr](http://www.hded.hr)**

# SADRŽAJ

<b>I. HORMON RASTA</b> .....	<b>7</b>
1. PROCJENA MANJKA HORMONA RASTA .....	7
1.1. Inzulinski test (ITT) .....	7
1.2. Glukagonski test .....	9
1.3. GHRH - argininski test.....	10
2. SUMNJA NA AUTONOMNU SEKRECIJU HORMONA RASTA.....	11
2.1. Mjerenje IGF-1 .....	11
2.2. Supresija hormona rasta u testu oralnog opterećenja glukozom .....	11
<b>II. CUSHINGOV SINDROM</b> .....	<b>13</b>
1. INICIJALNI TESTOVI .....	13
1.1. Slobodni kortizol u 24-satnom urinu .....	13
1.2. Testovi supresije kortizola deksametazonom .....	14
1.3. Mjerenje kortizola u ponoć.....	16
2. PSEUDO-CUSHINGOV SINDROM .....	17
2.1. Deksametazon – CRH test .....	18
3. TESTOVI UTVRĐIVANJA UZROKA CUSHINGOVOG SINDROMA .....	19
3.1. Mjerenje ACTH .....	19
3.2. Veliki 8 mg deksametazonski test .....	20
3.3. Test stimulacije s CRH .....	21
3.4. Test stimulacije dezmopresinom .....	22
<b>III. INSUFICIJENCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE</b> .....	<b>25</b>
1.1. Testovi stimulacije s ACTH (Synacthen) .....	25
1.2. Inzulinski test (ITT) .....	27
1.3. Mjerenje ACTH.....	29
<b>IV. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM</b> .....	<b>31</b>
1. TEST PROBIRA .....	31
2. POTVRDNI TESTOVI .....	34
2.1. Test oralnog opterećenja solju .....	34
2.2. Test opterećenja fiziološkom otopinom .....	35
2.3. Fludrokortizonski test .....	36
2.4. Kaptoprilski test.....	37
<b>V. HIPERANDROGENEMIJA</b> .....	<b>39</b>
1.1. Test stimulacije s ACTH (250 µg Synacthenski test) .....	41
1.2. Test supresije androgena deksametazonom (DAST) .....	43
1.3. Test supresije androgena primjenom analoga GnRH (GAST) .....	45
<b>VI. DIABETES INSIPIDUS</b> .....	<b>47</b>
1.1. Test ustezanja tekućine .....	48
1.2. Mjerenje KOPEPTINA .....	51
<b>VII. HIPOGLIKEMIJA</b> .....	<b>55</b>
1.1. Test gladovanja .....	55
1.2. Test miješanim obrokom .....	58
<b>VIII. ŠEĆERNA BOLEST</b> .....	<b>61</b>
1. TEST ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM (OGTT) .....	61
<b>IX. INVAZIVNI ENDOKRINOLOŠKI TESTOVI</b> .....	<b>63</b>
1.1. Kateterizacija petroznih sinusa (IPSS) .....	63
1.2. Kateterizacija nadbubrežnih vena (AVS) .....	65
1.3. Selektivna kateterizacija arterija gušterače .....	66
<b>X. ODREĐIVANJE HORMONA</b>	
<b>INDIKACIJE I ODGOVARAJUĆA UPORABA</b> .....	<b>69</b>
1.1. Prolaktin .....	69
1.2. Sažetak indikacija i odgovarajuća uporaba testova .....	71

# I. HORMON RASTA

## 1. PROCJENA MANJKA HORMONA RASTA

Procjenu manjka hormona rasta (HR) radimo ako se planira započeti nadomjesno liječenje HR, u osoba sa strukturnom bolesti hipotalamo-hipofizne regije, osoba u kojih je provedena operacija ili zračenje u navedenom području te osoba u kojih je dokazan nedostatak nekog drugog hormona hipofize (npr. nakon traumatske ozljede mozga).

Kod sumnje na idiopatski nedostatak HR u odrasloj dobi, imajući u vidu nespecifične simptome i mogućnost da je neki od stimulacijskih testova lažno pozitivan, dijagnozu je potrebno potvrditi s dva testa.

Pacijentima s nedostatkom HR u djetinjstvu potrebno je u odrasloj dobi ponovno testirati rezervu HR. U slučaju dokazanih mutacija ili kongenitalnih anomalija koje uzrokuju hipopituitarizam ili ireverzibilnih strukturnih lezija/oštećenja hipotalamo-hipofizne regije, za dijagnozu je dovoljno određivanje koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta (engl. *Insulin-like Growth Factor-1* - IGF-1) najmanje mjesec dana nakon prekida terapije HR, ako ga bolesnik uzima.

### 1.1. Inzulinski test (engl. *Insulin Tolerance Test* - ITT)

#### INDIKACIJA

Procjena manjka hormona rasta.

Hipoglikemija je stres koji uzrokuje porast adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i HR u zdravih osoba. Iako je test „zlatni standard“ za procjenu funkcionalne rezerve somatotropnih stanica hipofize, zbog hipoglikemije do koje dolazi tijekom testa i zdravstvenih rizika povezanih s njom, test se danas rijetko izvodi.

#### KONTRAINDIKACIJE

Ishemijska kardiovaskularna ili cerebrovaskularna bolest, aritmije, konvulzije i psihijatrijske bolesti. Dob > 65 godina predstavlja relativnu kontraindikaciju za izvođenje testa.

#### PRIPREMA

Pacijent od ponoći ne smije uzeti ništa na usta (osim vode). Prije izvođenja testa potrebno je snimiti EKG zapis koji mora biti uredan.

## MATERIJAL

- kratkodjelujući inzulin (Actrapid, Humulin R), ampule 40 % glukoze, glukometar, voćni sok i keksi.

## IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- prije započinjanja testa mjeri se glukoza iz prsta (kapilarne krvi) glukometrom
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za HR i glukozu u plazmi (GUP)
- potom se daje inzulin i.v. u bolusu u dozi:
  - 0,1 U/kg (ako pacijent ima već utvrđenu adrenalnu insuficijenciju)
  - 0,15 U/kg standardna doza**
  - do 0,25 U/kg (kod pretilih osoba)
- glukoza iz prsta mjeri se svakih 10-15 minuta; za odgovarajuću interpretaciju testa potrebno je da glukoza u prvih 30 minuta testa bude < 2,2 mmol/L, a ako se to ne postigne u navedenom vremenu, potrebno je primijeniti još jednu dozu bolus inzulina (50 - 100 % inicijalne doze, ovisno o razini glikemije)
- HR i GUP mjere se 30, 60, 90 i 120 minuta nakon primjene inzulina.

## NUSPOJAVE

Simptomi hipoglikemije: glavobolja, palpitacije, konfuzija.

## TUMAČENJE TESTA

Najviša vrijednost **HR < 3 ng/ml** (3 µg/L ili 9 mU/L) označava značajan manjak hormona rasta kod odraslih osoba i predstavlja indicaciju za nadomjesnu primjenu hormona rasta.

## UPOZORENJA

Kada se postigne hipoglikemija, davanje glukoze i.v. ili soka neće utjecati na rezultat testa.

U većini slučajeva postupni porast glikemije događa se spontano zbog lučenja kontraregulatornih hormona. Ponekad, glikemija može nastaviti padati. U slučaju glikemije ≤ 1,6 mmol/L ili poremećaja svijesti primijeniti 30 ml 40 % glukoze i.v. Nakon završetka testa preporuča se da pacijent prije napuštanja zdravstvene ustanove, pojede ugljikohidratni obrok i ima, u razmaku od 15 minuta najmanje dva mjerenja glukoze iz prsta > 4 mmol/L.

## 1.2. Glukagonski test

### INDIKACIJA

Procjena manjka HR.

Glukagon potiče glukoneogenezu i glikogenolizu, no zbog njegove brze metabolizacije naknadno nastupa pad vrijednosti glukoze što dovodi do aktivacije kontraregulatornih hormona, uključujući i HR.

### KONTRAINDIKACIJE

Pothranjene osobe, pacijenti s inzulinomom ili feokromocitomom.

### PRIPREMA

Pacijent od ponoći i tijekom testa ne uzima ništa na usta (osim vode).

### MATERIJAL

- bočica glukagona (1 mg), ampule 40 % glukoze, glukometar, antiemetik (metoklopramid) po potrebi.

### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- prije započinjanja testa mjeri se glukoza iz prsta glukometrom
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za HR i GUP
- potom se daje 1 mg glukagona i.m. (1,5 mg ako je pacijent teži od 90 kg)
- HR i GUP mjere se 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 i 240 minuta nakon primjene glukagona.

### NUSPOJAVE

Rijetko mučnina i povraćanje, kasne hipoglikemije.

### TUMAČENJE TESTA

Najviša vrijednost **HR < 3 ng/ml** (ili 3 µg/L ili 9 mU/L) označava značajan manjak hormona rasta kod odraslih osoba i predstavlja indicaciju za nadomjesnu primjenu hormona rasta.

### UPOZORENJA

Ovaj test nije ispitivan među pacijentima koji se liječe od šećerne bolesti. Budući da se učinak glukagona ponekad zna manifestirati kasnim hipoglikemijama, pojedini autori zagovaraju produženje testa na 4 sata umjesto dosadašnja 3 sata.

### 1.3. GHRH (engl. *Growth Hormone Releasing Hormone*) - argininski test

#### INDIKACIJA

Procjena manjka HR kada je primjena ITT-a i glukagonskog testa kontraindicirana ili nije dostupna. GHRH i arginin izravno potiču lučenje HR.

#### PRIPREMA

Pacijent od ponoći i tijekom testa ne uzima ništa na usta (osim vode).

#### MATERIJAL

- GHRH (1,0 µg/kg - maksimalna doza 100 µg)
- L-Arginin HCl 21 % sol, 20 ml (u dozi od 0,5 g/kg TM - maksimalna doza 40 g) razrijediti u 0,9 % NaCl da se dobije 500 ml otopine
- 10 ml 0,9 % NaCl, antiemetik (metoklopramid) po potrebi.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za HR
- potom se daje bolus GHRH (1,0 µg/kg) i.v., nakon kojeg se odmah nastavlja infuzija otopine arginin-HCl (0,5 g/kg) i.v. tijekom 30 minuta; po završetku infuzije aplicira se bolus 10 ml 0,9 % NaCl i.v.
- HR se mjeri 30, 60, 90, 120 i 150 minuta od početka infuzije arginina.

#### NUSPOJAVE

Crvenilo lica nakon primjene GHRH (50 %), parestezije (5-10 %), mučnina, izmijenjen okus.

#### TUMAČENJE TESTA

Najviša vrijednost **HR < 3 ng/ml** (ili 3 µg/L ili 9 mU/L) označava značajan manjak HR kod odraslih osoba i predstavlja indicaciju za nadomjesnu primjenu HR.

## 2. SUMNJA NA AUTONOMNU SEKRECIJU HORMONA RASTA

### 2.1. Mjerenje IGF-1

Kod kliničke sumnje na višak hormona rasta (akromegalija) određuje se koncentracija IGF-1. Na vrijednost IGF-1 utječu brojni čimbenici poput dobi, spola, uhranjenosti i metaboličkog statusa, jetrene i bubrežne funkcije, upotreba estrogena. Vrijednost IGF-1 dvaput veća od gornje granice referentnog intervala, uz tipičnu kliničku sliku, govori u prilog viška hormona rasta.

U slučaju graničnih vrijednosti IGF-1 i netipične kliničke slike potrebno je učiniti test oralnog opterećenja glukozom kako bi se procijenila funkcija somatotropne osovine.

### 2.2. Supresija hormona rasta u testu oralnog opterećenja glukozom (OGTT)

#### INDIKACIJA

Utvrđiti očuvanost somatotropne osovine, tj. supresibilnost HR uz oralnu primjenu glukoze. Test se može izvoditi i kod pacijenata s dobro reguliranom šećernom bolesti uz primjenu oralnih hipoglikemika.

#### NIJE INDICIRAN

Kod jasne kliničke slike akromegalije uz koncentraciju IGF-1 > 2x iznad gornje granice referentnog intervala.

#### PRIPREMA

Pacijent od 22:00 i tijekom testa ne uzima ništa na usta (osim vode).

#### MATERIJAL

- 75 g glukoze otopljeno u 300 ml vode.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za HR i GUP
- zatim popije prethodno pripremljen glukozni napitak kroz 5 minuta
- HR i GUP mjere se 30, 60, 90 i 120 minuta od početka testa.

## TUMAČENJE TESTA

**HR < 0,4 µg/L (0,4 ng/ml)** – isključuje autonomnu sekreciju HR.

U ranom postoperativnom razdoblju (u odsutnosti predoperativne primjene analoga somatostatina) HR < 1 µg/L u OGTT predskazatelj je dugoročne remisije.

## UPOZORENJA

Pojedini autori zagovaraju korištenje i nižih vrijednosti HR (< 0,2 µg/L) u OGTT.

Potrebno je izostaviti terapiju oralnim estrogenima najmanje 6 tjedana prije izvođenja testa zbog utjecaja na IGF-1 i HR.

Neprijmjerena supresija ili čak paradoksalni rast vrijednosti HR u OGTT može biti prisutan u kroničnim stanjima poput anoreksije, gladovanja, kroničnog bubrežnog zatajenja, neregulirane šećerne bolesti, kod adolescenata i u razdoblju rasta.

## II. CUSHINGOV SINDROM

Cushingov sindrom klinička je manifestacija povišene razine kortizola u krvi. Pri kliničkoj sumnji na Cushingov sindrom prvo treba utvrditi **hiperkortizolizam**, a potom pristupiti pronalaženju uzroka pojačane sekrecije kortizola.

### 1. INICIJALNI TESTOVI probira uključuju određivanje:

- slobodnog kortizola u 24-satnom urinu
- kortizola u testovima supresije deksametazonom
- kortizola u ponoć (u serumu ili slini).

#### 1.1. Slobodni kortizol u 24-satnom urinu

### INDIKACIJA

Mjerenje količine slobodnog kortizola u 24-satnom urinu omogućuje procjenu dnevne sekrecije kortizola. Ovaj test mjeri frakciju kortizola koja nije vezana za proteine koji vežu kortikosteroide (engl. *Cortisol Binding Globulin* - CBG) i koja se nepromijenjena izlučuje bubregom.

### IZVOĐENJE TESTA

Skupljanje 24-satnog urina počinje i završava s praznim mjehurom (uključuje 2. urin prvog dana i 1. urin drugog dana). Tijekom skupljanja urina nije potrebno pojačano unositi tekućinu!

### TUMAČENJE TESTA

U cilju što veće osjetljivosti testa, kao kriterij za dijagnozu koristi se gornja granica referentne vrijednosti. Budući da količina kortizola izlučenog u urinu varira, radi što veće točnosti testa potrebno je sakupiti najmanje dva uzorka urina (navedeno nije potrebno ako je kortizol u prvom uzorku nedvosmisleno povišen).

Kod trudnica normalno nalazimo povišene vrijednosti kortizola u kasnijim fazama trudnoće. Stoga u drugom i trećem trimestru dijagnostičko značenje ima količina slobodnog kortizola u 24-satnom urinu koja je  $\geq 3$  x iznad gornje granice referentnog intervala.

## UPOZORENJA

Test može biti lažno pozitivan kod povećanog unosa tekućine (> 5 L dnevno) i pri uzimanju lijekova kao što su karbamazepin, digoksin ili fenofibrat.

Lažno negativan rezultat može biti posljedica neodgovarajuće sakupljenog urina (stoga je uvijek potrebno izmjeriti kreatinin u urinu), odnosno smanjene bubrežne funkcije; stoga ovo nije test izbora kod pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom (GFR < 30 ml/min).

## 1.2. Testovi supresije kortizola deksametazonom

### a) Prekonoćni test s 1 mg deksametazona

#### INDIKACIJA

Sumnja na Cushingov sindrom i u obradi incidentaloma nadbubrežne žlijezde za procjenu autonomne sekrecije kortizola.

#### MATERIJAL

- deksametazon tablete 0,5 mg; 2 tablete.

Kod pacijenata s višim indeksom tjelesne mase test se može izvoditi s dozom od 2 ili 3 mg. U pacijenata s problemima apsorpcije u crijevima deksametazon se može primijeniti i.v.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent u 23:00 popije 1 mg deksametazona
- sljedeće jutro između 8:00 i 9:00 mjeri se kortizol u serumu (natašte).

#### TUMAČENJE TESTA

Kriterij za isključenje hiperkortizolizma je koncentracija **kortizola < 50 nmol/L**.

#### TUMAČENJE TESTA KOD INCIDENTALOMA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Kriterij za isključenje autonomne sekrecije je koncentracija **kortizola < 50 nmol/L**

Koncentracija kortizola **> 50 nmol/L, bez kliničkih znakova Cushingovog sindroma**, predstavlja zaseban entitet koji može biti povezan s drugim komorbiditytetima (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, kompresivni prijelomi

kralježaka) i naziva se **blago autonomno lučenje kortizola ili MACS** (engl. *mild autonomus cortisol secretion*). Kod tih osoba, u cilju potvrde dijagnoze, preporučuje se ponoviti test supresije deksametazonom.

## UPOZORENJA

Lažno pozitivni rezultati mogući su kod pacijenata s endogenom depresijom te kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji ubrzavaju metabolizam deksametazona (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, rifampicin, alkohol) ili povisuju koncentraciju CBG (estrogeni u trudnoći ili žene koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive, OHK); stoga ovo nije test izbora kod trudnica i pacijenata koji se liječe nekim od navedenih lijekova.

Lažno negativni rezultati mogući su kod pacijenata s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije zbog smanjenog klirensa deksametazona, u stanjima sa smanjenim CBG poput nefrotskog sindroma ili ciroze jetre ili uz lijekove koji usporavaju metabolizam deksametazona: itrakonazol, ritonavir, fluoksetin, diltiazem, cimetidin.

*Tijekom ovog testa ne smije se prikupljati 24-satni urin za određivanje slobodnog kortizola.*

### b) Dvodnevni niskodozni deksametazonski test (LDDST)

#### INDIKACIJA

Za procjenu supresibilnosti kortizola u slučaju dvosmislenih nalaza prethodnih testova za dijagnozu Cushingovog sindroma.

#### MATERIJAL

- deksametazon tablete 0,5 mg; 8 tableta.

#### IZVOĐENJE TESTA

- 1 tabletu deksametazona pacijent popije svakih 6 sati kroz 48 sati (9:00, 15:00, 21:00, 3:00...)
- test počinje u 9:00 prvog dana, a zadnja doza popije se u 3:00 ujutro trećeg dana
- prvog dana u 9:00 mjerimo kortizol u serumu
- treći dan u 9:00 (6 sati nakon zadnje tablete) mjeri se kortizol u serumu (natašte).



## TUMAČENJE TESTA

Kriterij za isključenje hiperkortizolizma je koncentracija **kortizola < 50 nmol/L**.

## UPOZORENJA

Ista kao kod prekonoćnog testa s 1 mg deksametazona.

### 1.3. Mjerenje kortizola u ponoć

#### a) u serumu

## INDIKACIJA

Poremećaj dnevnog ritma sekrecije kortizola jedan je od početnih i najkonzistentnijih biokemijskih poremećaja kod pacijenata s Cushingovim sindromom, na čemu se bazira dijagnostička vrijednost ovog testa.

## PRIPREMA

Provođenje ovog testa zahtijeva hospitalizaciju bolesnika najmanje 24 sata ranije kako bi se izbjegao lažno pozitivan rezultat uslijed stresa zbog hospitalizacije.

## IZVOĐENJE TESTA

- kortizol se mjeri u uzorku serums koji je uzet u ponoć; ako pacijent spava, uzorak se treba uzeti unutar 5-10 minuta nakon buđenja.

## TUMAČENJE TESTA

Kao kriteriji za dijagnozu Cushingovog sindroma koristi se koncentracija **kortizola > 50 nmol/L** u snu, odnosno **> 207 nmol/L u budnom stanju**.

#### b) u slini

## INDIKACIJA

Zbog jednostavnosti i mogućnosti uzimanja uzorka kod kuće, ovaj test ima prednost u dijagnostici Cushingovog sindroma u rutinskoj kliničkoj praksi; također je od pomoći u evaluaciji pacijenata za koje se sumnja da imaju ciklički Cushingov sindrom.

## IZVOĐENJE TESTA

- oko ponoći nakon ispiranja usta, ali prije pranja zubi, bilo nestimulirano ili nakon

žvakanja neobložene žvakaće gume, uzima se uzorak sline (oko 2,5 ml). Uzorak se može čuvati na sobnoj temperaturi više dana ili zamrznuti na dulje razdoblje.

## TUMAČENJE TESTA

Kao kriteriji za dijagnozu Cushingovog sindroma koristi se koncentracija **kortizola > 4,3 nmol/L (1,6 ng/ml)** (prilagoditi ovisno o eseju koji se koristi).

Mjerenja kortizola u slini točnije odražavaju koncentraciju slobodnog kortizola u serumu nego mjerenja ukupnog kortizola u serumu. Koncentracija kortizola u slini ne ovisi o količini stvaranja sline.

## 2. PSEUDO-CUSHINGOV SINDROM

(“fiziološki” hiperkortizolizam)

### SA ZNACIMA HIPERKORTIZOLIZMA

depresija / psihijatrijske bolesti  
kronični alkoholizam  
debljina, metabolički sindrom  
kronična bubrežna bolest

### BEZ ZNAKOVA HIPERKORTIZOLIZMA

anoreksija, malnutricija  
stres, intenzivno vježbanje  
trudnoća, estrogeni (↑CBG)  
rezistencija na glukokortikoide

Poremećaji poput alkoholizma, psihijatrijske bolesti ili kronične bubrežne bolesti udruženi su s poremećajem HPA osovine stvarajući fiziološki suvišak kortizola koji može uzrokovati značajne biokemijske i kliničke dijagnostičke zabune.

**Za razlikovanje ovih stanja, koje nazivamo i pseudo-Cushingovim sindromom, od stvarnog/patološkog Cushingovog sindroma uglavnom su dovoljni navedeni inicijalni testovi uz dobru anamnezu i fizikalni pregled.**

Potrebno je biti suzdržan u daljnjoj dijagnostičkoj obradi osoba s biokemijskim hiperkortizolizmom, a bez jasnih fizikalnih ili metaboličkih znakova Cushingovog sindroma.

S druge strane, kod osoba s kliničkim obilježjima Cushingovog sindroma, ali urednim nalazima prekonoćnog deksametazonskog testa ili kortizola u ponoć mala je vjerojatnost da se radi o patološkom hiperkortizolizmu (rijetko se može raditi o cikličkom Cushingovom sindromu).

Ako postoji dijagnostička dilema, uvijek je razumnije napraviti reevaluaciju za 6 mjeseci. Testovi koji se ponekad preporučuju u slučaju dvojbe su deksametazon - CRH test i dezmpresinski test. Od pomoći može biti i određivanje kortizola u ponoć budući da je kod pseudo-Cushingovog sindroma očuvan cirkadijalni ritam.

## 2.1. Deksametazon – CRH test

### INDIKACIJA

Razlikovanje Cushingovog i pseudo-Cushingovog sindroma.

U Cushingovoj bolesti kortikotropne stanice osjetljive su na kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *Corticotropin-Releasing Hormone* - CRH) pa nakon njegove primjene dolazi do porasta ACTH i kortizola. S druge strane, kod pseudo-Cushingovog sindroma primjena CRH nakon deksametazona neće potaknuti porast sekrecije ACTH, a time ni kortizola (napomena: ponekad kod pacijenata s depresijom i alkoholizmom ovaj test ipak može biti pozitivan).

### MATERIJAL

- deksametazon tablete 0,5 mg; 8 tableta.
- CRH (corticotropin) 1 µg/kg i.v. (maksimalna doza 100 mcg).

### IZVOĐENJE TESTA

- 1 tabletu deksametazona pacijent popije svakih 6 sati kroz 48 sati (12:00, 18:00, 24:00, 06:00...)
- test počinje u 12:00 prvog dana, a zadnja doza se popije u 6:00 trećeg dana
- treći dan u 8:00 (2 sata nakon zadnje tablete deksametazona) daje se CRH i.v. polako kroz 30 do 60 sekundi
- kortizol se mjeri prije i 15 minuta nakon primjene CRH.

### NUSPOJAVE

Hipotenzija, tahikardija, crvenilo lica i vrata. Ove se nuspojave uglavnom mogu smanjiti ako se CRH umjesto bolus injekcije daje polako, kroz najmanje 30 sekundi.

### TUMAČENJE TESTA

Koncentracija **kortizola > 38 nmol/L** nakon deksametazon-CRH testa upućuje na Cushingov sindrom.

### UPOZORENJA

Lažno pozitivni rezultati mogući su kod primjene lijekova koji ubrzavaju metabolizam deksametazona (karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, rifampicin, alkohol) ili povisuju koncentraciju CBG (oralna hormonska kontracepcija).

U nedostatku CRH može se koristiti dezmozopresinski test. Na temelju različitog obrasca ekspresije vazopresinskih receptora u kortikotropinomu u donosu na normalno tkivo hipofize ovaj test se pokazao kao precizan za razlikovanje Cushingove bolesti i pseudocushingovog sindroma.

## 3. TESTOVI UTVRĐIVANJA UZROKA CUSHINGOVOG SINDROMA

### 3.1. Mjerenje ACTH

#### INDIKACIJA

Utvrditi je li riječ o ACTH-ovisnom ili ACTH-neovisnom obliku hiperkortizolizma.

#### IZVOĐENJE TESTA

Određuje se ACTH u jutarnjem uzorku krvi. Zbog nestabilnosti molekule, krv se prikuplja u epruvete s EDTA kao antikoagulansom. Upotrebljavaju se plastične ili silikonizirane staklene epruvete zbog moguće apsorpcije ACTH na staklenu površinu. Zbog toplinske labilnosti ACTH uzorak treba prikupiti i čuvati na ledu.

#### TUMAČENJE TESTA:

**ACTH < 2,2 pmol/L** (< 10 pg/ml) ukazuje na adrenalno porijeklo hiperkortizolizma. Uzroci mogu biti adenom/karcinom nadbubrežne žlijezde, nodularne adrenalne bolesti poput PPNAD (engl. *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*) i BMAH (engl. *Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia*).

U daljnjoj dijagnostičkoj obradi potrebno je učiniti **MSCT/MR nadbubrežnih žlijezda**.

**ACTH > 4,4 pmol/L** (> 20 pg/ml) govori u prilog tumora kortikotropnih stanica hipofize (Cushingova bolest) ili ektopičnog lučenje ACTH ili, vrlo rijetko, ektopičnog lučenja CRH. Sljedeći korak u dijagnostici je **MR hipofize** (na temelju učestalosti u populaciji vjerojatnost kortikotropinoma hipofize kod pacijenata s ACTH ovisnim Cushingovim sindromom iznosi > 80 %, a u žena > 90 %).

Ako se na MR hipofize ne nađe jasan adenom (kortikotropinom), potrebna je daljnja dijagnostička evaluacija. Dijagnostički postupak izbora kod ovih bolesnika je bilateralna kateterizacija petroznih sinusa (engl. *Inferior Petrosal Sinus Sampling* - IPSS) sa selektivnim određivanjem ACTH nakon stimulacije s CRH. Test supresije velikom dozom deksametazona (8 mg) i CRH test, koji se često koriste za razlikovanje između pituitarne etiologije i ektopičnog lučenja ACTH, imaju specifičnost od oko 90 % što je podjednako empirijskoj vjerojatnosti da se radi o Cushingovoj bolesti.

Ako već inicijalno postoji visok stupanj sumnje na ektopično lučenje ACTH, prije kateterizacije petroznih sinusa potrebno je učiniti ekstenzivnu dijagnostičku obradu (MR/MSCT toraksa, trbuha i vrata, PET-CT, scintigrafske metode) kako bi se izbjeglo

bespotrebno izlaganje pacijenta riziku testa.

Vrijednosti **ACTH između 2,2 i 4,4 pmol/L** nepouzdana su za sigurnu dijagnozu te se u tih bolesnika preporuča učiniti CRH test.

### 3.2. Veliki 8 mg deksametazonski test

#### INDIKACIJA

Razlikovanje Cushingove bolesti od ektopičnog Cushingovog sindroma.

Lučenje ACTH kod pacijenata sa Cushingovom bolesti je samo dijelom rezistentno na inhibiciju glukokortikoidima. Stoga će primjena deksametazona u dozi od 8 mg, za razliku od 1 mg, dovesti do supresije kortizola. Naprotiv, kod ektopičnog Cushingovog sindroma nema supresije.

#### MATERIJAL

- deksametazon tableta 8 mg.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent u 23:00 popije 8 mg deksametazona
- sljedeće jutro između 8:00 i 9:00 mjeri se kortizol u serumu (natašte).

#### TUMAČENJE TESTA

Supresija kortizola za > 50 % ukazuje na Cushingovu bolest.

#### UPOZORENJA

Budući da kortikotropinomi mogu biti djelomično rezistentni na deksametazon, manja supresija ili njen izostanak u ovom testu ne isključuju Cushingovu bolest.

### 3.3. Test stimulacije s CRH

#### INDIKACIJA

Razlikovanje Cushingove bolesti od ektopičnog Cushingovog sindroma. Rijetko ga koristimo u dijagnostici adrenalnog Cushingovog sindroma.

#### PRIPREMA

Pacijent mora biti natašte od ponoći ili ne jesti najmanje 4 sata prije izvođenja testa jer fiziološki može doći do porasta kortizola nakon obroka.

#### MATERIJAL

- CRH (corticotropin) 1 µg/kg i.v. (maksimalna doza 100 µg).

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričekava 30 minuta do početka testa
- kortizol i ACTH mjere se u -15. i 0. minuti
- potom se daje CRH i.v., polako kroz 30 do 60 sekundi
- kortizol i ACTH mjere se nakon 15, 30 i 60 minuta.

#### NUSPOJAVE

Hipotenzija, tahikardija, crvenilo lica i vrata. Ove se nuspojave uglavnom mogu smanjiti ako se lijek umjesto bolus injekcije daje polako, kroz najmanje 30 sekundi.

#### TUMAČENJE TESTA

**Porast ACTH za 35-50 %, a kortizola za > 20 %** u odnosu na bazalne vrijednosti upućuje na Cushingovu bolest. Kod ektopičnog Cushingovog sindroma vrijednost ACTH će ostati nepromijenjeno visoka, a kod adrenalnog Cushingovog sindroma nepromijenjeno niska.

#### UPOZORENJA

U oko 8 % pacijenata s Cushingovom bolešću ne dolazi do znatnog porasta kortizola i ACTH nakon primjene CRH.

S druge strane, poneki pacijenti s ektopičnim ili adrenalnim Cushingovim sindromom mogu odgovoriti na stimulaciju CRH porastom sekrecije ACTH i kortizola.

Kada CRH nije dostupan u diferencijalnoj dijagnostici ACTH-ovisnog Cushingovog sindroma koristi se test stimulacije dezmopresinom.

### 3.4. Test stimulacije dezmopresinom

Dezmopresin, uz anti-diuretski činak, potiče sekreciju ACTH putem V3 receptora koji su prisutni u određenoj količini u stanicama kortikotropinoma. Primijenjen u većim dozama (10 µg i.v.) dovodi do porasta ACTH i kortizola u većine pacijenata s Cushingovom bolešću, dok ovaj odgovor nije prisutan u ektopičnom Cushingovom sindromu.

#### INDIKACIJA

Razlikovanje Cushingove bolesti od ektopičnog Cushingovog sindroma.

#### PRIPREMA

Pacijent mora biti natašte od ponoći ili ne jesti najmanje 4 sata prije izvođenja testa jer fiziološki može doći do porasta kortizola nakon obroka.

#### MATERIJAL

- dezmopresin (Minirin) ampula 4 µg/ml, primjenjuje se 10 µg i.v. (2,5 ampula).

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričekaj 30 minuta do početka testa
- kortizol i ACTH se mjere u -15. - 5. i 0. minuti
- potom se daje 10 µg dezmopresina i.v., polako kroz 30 do 60 sekundi
- kortizol i ACTH se mjere nakon 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta.

#### NUSPOJAVE

Rijetko može nastati simptomatska hiponatrijemija nakon izvođenja testa, stoga se savjetuje da pacijenti ograniče unos tekućine sljedećih 12 sati.

#### TUMAČENJE TESTA

Porast ACTH za > 50 % i kortizola za > 20 % ukazuju na Cushingovu bolest.

#### UPOZORENJA

Neki ektopični tumori, osobito dobro diferencirani neuroendokrini tumori, mogu imati ekspresiju V3 receptora što može dovesti do lažno pozitivnog rezultata. Stoga se ovaj test treba interpretirati s drugim dijagnostičkim testovima.

Dezmopresin ne potiče sekreciju ACTH i kortizola u većine zdravih pojedinaca koji nemaju Cushingovu bolest, međutim oko 10 % zdravih pojedinaca mogu odgovoriti na stimulaciju, najvjerojatnije zbog prisutne slabe ekspresije receptora.

### III. INSUFICIJENCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Kod sumnje na adrenalnu insuficijenciju (AI) najjednostavniji test je određivanje bazalnog kortizola u serumu oko 8 sati ujutro.

Bazalna koncentracija kortizola u serumu < 138 nmol/L znak je AI.

Bazalna koncentracija kortizola u serumu > 450 nmol/L isključuje AI.

Kada je koncentracija kortizola u serumu > 138 nmol/l, a manja od 450 nmol/l potrebno je učiniti stimulacijski test kako bi se utvrdila adrenalna rezerva, iako već bazalna koncentracija kortizola u serumu > 275 nmol/L i bez kliničke sumnje s velikom vjerojatnošću isključuje AI.

#### 1.1. Testovi stimulacije s ACTH (Synacthen)

##### a) 250 µg ACTH (Synacthen)

#### INDIKACIJA

Test probira kod sumnje na primarnu adrenalnu insuficijenciju i kao alternativa inzulinskom testu (ITT) za dijagnozu sekundarne AI uzrokovane hipofunkcijom hipofize (ne može se koristiti u prva tri mjeseca nakon nastanka insuficijencije kortikotropnih stanica hipofize).

Cilj testa je utvrditi reagiraju li nadbubrežne žlijezde na stimulaciju s ACTH povećanjem sekrecije kortizola.

Test se koristi i za procjenu funkcije nadbubrežnih žlijezda nakon produljene primjene kortikosteroida ili nakon operativnog liječenja Cushingovog sindroma.

#### NIJE INDICIRAN

U obradi AI ako je bazalna vrijednost kortizola > 450 nmol/L (Roche assay)  
> 358 nmol/L (Siemens assay)  
> 336 nmol/L (Abbot assay)

#### KONTRAINDIKACIJE

Test ne izvoditi u akutnim stanjima i trudnoći (kategorija rizika C).

## PRIPREMA

Test se može izvoditi u bilo koje doba dana, pacijent ne treba biti natašte. Pacijent ne smije 24 sata prije testa uzimati preparate glukokortikoida (hidrokortizon, prednizon) jer mogu interferirati s određivanjem kortizola. Preparati s estrogenom moraju se prekinuti 6 tjedana prije testa jer povisuju CBG, a posljedično i vrijednost kortizola.

## MATERIJAL

- Synacthen (tetrakozaktrin), Cortrosyn (kozintropin) ampula 250 µg i.v. ili i.m..

## IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za kortizol
- potom se daje 250 µg Synacthena i.v. kroz dvije minute
- kortizol se mjeri nakon 30 i 60 minuta.

## NUSPOJAVE

1 % do 10 % crvenilo, subfebrilnost, svrbež; < 1 % alergijske reakcije.

## TUMAČENJE TESTA

Porast kortizola > 550 nmol/L (Roche assay)  
> 450 nmol/L (Siemens assay)  
> 430 nmol/L (Abbot assay)

ili za više od 150 nmol/L u odnosu na početnu vrijednost isključuje AI.

ACTH test smatra se optimalnim testom za isključenje primarne AI s osjetljivošću od 97 % i specifičnošću od 95 %.

U sekundarnoj AI osjetljivost testa je između 60 % i 90 %. Obrazloženje za izvođenje testa kod ove dijagnoze počiva na činjenici da nedostatak ACTH dovodi do atrofije stanica kore nadbubrežne žlijezde i smanjenja sinteze kortizola, zbog čega je akutni odgovor na ACTH u pacijenata s kroničnim manjkom endogenog ACTH oslabljen.

## UPOZORENJA

Pacijenti s albuminom < 25 g/L mogu imati niže vrijednosti kortizola. Test može biti lažno negativan do 3 mjeseca nakon nastanka insuficijencije ACTH (npr. operacija hipofize) budući da je to vrijeme potrebno da, u nedostatku ACTH, dođe do atrofije kore nadbubrežne žlijezde.

U testu s 250 µg ACTH postižu se suprafiziološke koncentracije ACTH koje mogu dovesti do lažno negativnog rezultata testa (porast kortizola iznad granične referentne vrijednosti usprkos postojanju adrenalne insuficijencije).

## b) 1 µg ACTH (Synacthen)

U usporedbi sa standardnim testom, test malom dozom ACTH (1 µg), osjetljiviji je u dijagnostici sekundarne AI.

## MATERIJAL

- 1 ampulu od 250 µg ACTH razrijedimo s 500 ml fiziološke otopine .
- Ovako pripremljenu otopinu možemo čuvati na temperaturi 4° C maksimalno četiri mjeseca. Neposredno prije testiranja izvučemo 2 ml otopine (1 µg ACTH).

## IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za kortizol
- potom se daje Synacthen i.v. kroz dvije minute
- kortizol se mjeri nakon 20 i 30 minuta.

Ostali postupak je isti kao i u testu s 250 µg ACTH.

## 1.2. Inzulinski test - ITT

### INDIKACIJA

Sumnja na adrenalnu insuficijenciju.

Primjena inzulina dovodi do hipoglikemije koja je veliki stres za organizam i dovodi do porasta koncentracije ACTH i hormona rasta. Iako je ITT ranije smatran „zlatnim standardom“, danas se koristi samo u slučaju dvojbenih nalaza Synacthenskog testa.

### KONTRAINDIKACIJE

Ishemijska kardiovaskularna ili cerebrovaskularna bolest, aritmije, konvulzije, psihijatrijske bolesti. Dob iznad 65 godina predstavlja relativnu kontraindikaciju za izvođenje testa.

## PRIPREMA

Od ponoći i tijekom testa pacijent ne smije uzimati na usta ništa osim vode. Isto tako, 24 sata prije testa ne smije uzimati preparate glukokortikoida (hidrokortizon, prednizon) jer mogu interferirati s određivanjem kortizola. Preparati s estrogenom se moraju prekinuti 6 tjedana prije testa jer povisuju CBG, a posljedično i vrijednost kortizola. Prije izvođenja testa potrebno je snimiti EKG zapis koji mora biti uredan.

## MATERIJAL

- kratkodjelujući inzulin (Actrapid, Humulin R), ampule 40 % glukoze, glukometar, voćni sok i keksi.

## IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- prije započinjanja testa mjeri se glukoza iz prsta glukometrom
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za kortizol i GUP
- potom se daje inzulin i.v. u bolusu u dozi: **0,15 U/kg** standardna doza  
do 0,25 U/kg (pretilost)
- glukoza iz prsta se mjeri svakih 10-15 minuta; za odgovarajuću interpretaciju testa potrebno je da glukoza u prvih 30 minuta testa bude < 2,2 mmol/L, a ako se to ne postigne u navedenom vremenu, potrebno je primijeniti još jednu dozu bolus inzulina (50 - 100 % inicijalne doze, ovisno o razini glikemije)
- kortizol i GUP mjere se 30, 60, 90 i 120 minuta nakon primjene inzulina.

## NUSPOJAVE

Simptomi hipoglikemije: glavobolja, palpitacije, konfuzija.

## TUMAČENJE TESTA

porast kortizola > 550 nmol/L (Roche assay)  
> 450 nmol/L (Siemens assay)  
> 430 nmol/L (Abbot assay)

isključuje adrenalnu insuficijenciju.

## UPOZORENJA

Kada se postigne hipoglikemija, davanje glukoze i.v. ili soka neće utjecati na rezultat testa .

U većini slučajeva postupni porast glikemije događa se spontano zbog lučenja kontraregulatornih hormona. Ponekad, glikemija može nastaviti padati. U slučaju glikemije  $\leq 1,6$  mmol/L ili poremećaja svijesti primijeniti 30 ml 40 % glukoze i.v..

Nakon završetka testa preporuča se da pacijent, prije napuštanja zdravstvene ustanove, pojede ugljikohidratni obrok i ima, u razmaku od 15 minuta, najmanje dva mjerenja glukoze iz prsta > 4 mmol/L.

Test nije indiciran za evaluaciju pacijenata sa sumnjom na primarnu AI.

### 1.3. Mjerenje ACTH

Mjerenje ACTH koristimo samo za razlikovanje primarne od sekundarne AI.

ACTH > 11 pmol/L (obično je veći od 44 pmol/L) govori u prilog primarne AI, dok neprimjereno normalne ili niske vrijednosti ACTH ukazuju na sekundarnu AI.

**Određivanje kortizola u 24-satnom urinu nema dijagnostičko značenje kod sumnje na adrenalnu insuficijenciju.**

## IV. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

Probir na primarni aldosteronizam (PA) radimo kod:

- hipertenzije (sistolčki tlak > 150 mmHg ili dijastolički > 100 mmHg) rezistentne na lijekove (loše reguliran krvni tlak u pacijenata koji uzimaju tri antihipertenziva, pacijenti koji uzimaju četiri antihipertenziva bez obzira na vrijednosti krvnog tlaka)
- hipertenzije u ranijoj životnoj dobi (< 40 godina) ili cerebrovaskularnog incidenta u dobi < 40 godina
- hipertenzije uz incidentalom nadbubrežne žlijezde
- hipertenzije uz sindrom opstruktivne apneje u spavanju
- prvih srodnika pacijenata s PA koji imaju hipertenziju
- hipertenzije i hipokalijemije
- hipokalijemije nejasnog uzroka, bez obzira na vrijednost krvnog tlaka.

### 1. TEST PROBIRA

Bazalno, nakon 15 minuta sjedenja, odrediti **aldosteron** i **reninsku aktivnost plazme** (RAP) ili **direktni renin**.

#### PRIPREMA

Prije vađenja krvi

- većina antihipertenzivnih lijekova može se nastaviti; iz terapije je potrebno isključiti samo antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MR): spironolakton i eplerenon (najmanje 4-6 tjedana prije testa)
- korigirati hipokalemiju
- ne ograničavati unos soli.

Objašnjenje mogućeg utjecaja lijekova: ako je RAP/renin suprimiran kod pacijenta unatoč uzimanju antagonista MR, znači da mineralokortikoidni receptori nisu potpuno blokirani, odnosno da lijekovi neće interferirati s testovima. Kod pacijenata liječenih inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi), blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB) ili izravnim inhibitorima renina nalaz RAP > 1 ng/ml/h ne isključuje dijagnozu primarnog aldosteronizma.



S druge strane, snažan prediktor primarnog aldosteronizma je RAP < 1 ng/ml/h ili nizak renin u bolesnika koji uzima neke od navedenih lijekova.

#### IZVOĐENJE TESTA

- jutro natašte (2 sata nakon ustajanja) nakon 15 minuta provedenih u sjedećem položaju uzme se uzorak krvi za aldosteron i RAP/renin
- izračunati **ARR** (aldosteron/renin omjer)
- kod računanja potrebno je paziti na jedinice u kojima je izražena koncentracija aldosterona i renina/RAP.

#### TUMAČENJE TESTA

[Tablica 1.](#) Vrijednosti aldosterona, RAP/renina i ARR koje upućuju na PA

aldosteron	RAP ng/ml/h (< 1)	direktni renin mIU/L (< 5)
ng/dl (> 10)	ARR > 20	ARR > 2,4
pmol/L* (> 277)	ARR > 555	ARR > 67,5

\*aldosteron pmol/L : 27,7 = ng/dl

Dijagnozu primarnog aldosteronizma u pravilu je potrebno potvrditi dokazom neodgovarajuće supresije sekrecije aldosterona u jednom od **potvrđanih testova**.

Iznimka su pacijenti s jasnim biokemijskim znakovima primarnog aldosteronizma:

- spontana hipokalemija, renin/RAP ispod razine detekcije, aldosteron > 20 ng/dl ili 550 pmol/L
- renin/RAP ispod razine detekcije, aldosteron > 30 ng/dl ili 830 pmol/L, bez obzira na koncentraciju kalija.

[Tablica 2.](#) Čimbenici koji mogu dovesti do lažno visokih ili lažno niskih vrijednosti ARR

Čimbenici	aldosteron	direktni renin	ARR
<b>Ljekovi</b>			
Beta-blokatori	↓	↓↓	↑
Alfa-2 agonisti (npr. klonidin, alfa-metildopa)	↓	↓↓	↑
Nesteroidni protuupalni lijekovi	↓	↓↓	↑
Oralni kontraceptivi koji sadrže estrogene	→ ↑	↓	↑
Diuretici koji snižavaju kalij	→ ↑	↑↑	↓
Diuretici koji štede kalij	↑	↑↑	↓
ACE inhibitori, blokatori AT1 receptora	↓	↑↑	↓
Blokatori kalcijevih kanala	→ ↑	↑	↓
Inhibitori renina	↓	↑	↓
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	↑	↑↑	↓
<b>Razina kalija</b>			
Hipokalemija	↓	→ ↑	↓
Opterećenje kalijem	↑	→ ↑	↑
<b>Natrij u prehrani</b>			
Restrikcija unosa natrija	↑	↑↑	↓
Opterećenje natrijem	↓	↓↓	↑

Čimbenici	aldosteron	direktni renin	ARR
<b>Drugi faktori</b>			
Poodmakla životna dob	↓	↓↓	↑
Bubrežna insuficijencija	→	↓	↑
Pseudohipoaldosteronizam tip 2	→	↓	↑
Lutealna faza menstrualnog ciklusa	→ ↑	↓	↑
Trudnoća	↑	↑↑	↓
Renovaskularna hipertenzija	↑	↑↑	↓
Maligna hipertenzija	↑	↑↑	↓

## 2. POTVRDNI TESTOVI

### 2.1. Test oralnog opterećenja solju

#### PRIPREMA

Pacijent mora imati dobro kontrolirani krvni tlak i normalnu koncentraciju kalija.

#### IZVOĐENJE TESTA

- tijekom 3 dana pacijent treba uzimati hranu s visokim udjelom natrija (soli); pacijentima treba dati upute o sadržaju natrija u pojedinoj vrsti hrane kako bi postigli dnevni unos oko 6 g natrija (1 puna čajna žličica sadrži oko 5 g soli); ako to nije moguće, mogu se dati tablete natrijevog klorida (npr. dvije tablete od 1 g natrijevog klorida koje se uzimaju tri puta dnevno s hranom)
- budući da opterećenje natrijem povećava kaliurezu, tijekom testa može doći do pogoršanja hipokalemije; stoga je tijekom testa potrebno svakodnevno mjeriti serumski kalij i po potrebi dati kalijev klorid
- od 3. do 4. dana testa se skuplja 24-satni urin u kojem se određuje Na, aldosteron i kreatinin [količina natrija u 24-satnom urinu > 200 mEq (4600 mg) dokaz je odgovarajućeg unosa natrija].

#### TUMAČENJE TESTA

Izlučivanje aldosterona u urinu > 12 mcg/dan (> 33 nmol/dan) ukazuje na primarni aldosteronizam.

#### UPOZORENJA

Test ne izvoditi kod nekontrolirane arterijske hipertenzije, srčane i bubrežne insuficijencije, aritmije i izrazite hipokalijemije!

### 2.2. Test opterećenja fiziološkom otopinom

#### PRIPREMA

Pacijent sjedi 1 sat prije testa i tijekom samog testa, prati se krvni tlak i puls.

#### MATERIJAL

- 2000 ml 0,9 % NaCl (fiziološke otopine).

#### IZVOĐENJE TESTA

- tijekom četiri sata (od 8:00 do 12:00) primijeni se 2000 ml 0,9 % NaCl i.v.
- u 0. minuti mjeri se kalij, aldosteron i kortizol
- u 240. minuti mjeri se aldosteron i kortizol.

Test je valjan ako je kortizol u 240. minuti značajno niži od onoga u 0. minuti što odgovara dnevnoj krivulji lučenja kortizola (izostanak pada koncentracije kortizola posljedica je porasta koncentracije ACTH što može dovesti do lažno pozitivnog rezultata testa uslijed porasta lučenja aldosterona pod utjecajem ACTH).

#### TUMAČENJE TESTA

Zdrave osobe - koncentracija aldosterona na kraju testa < 5 ng/dl (< 139 pmol/L).

Primarni aldosteronizam -

koncentracija aldosterona na kraju testa > 10 ng/dl (> 277 pmol/L)

Siva zona -

koncentracije aldosterona na kraju testa između 139 pmol/L i 277 pmol/L.

#### UPOZORENJA

Test ne izvoditi kod nekontrolirane arterijske hipertenzije, srčane i bubrežne insuficijencije, aritmije i izrazite hipokalemije!

## 2.3. Fludrokortizonski test

### PRIPREMA

Test se izvodi tijekom 4 dana.

### MATERIJAL

- fludrokortizon tablete 0,1 mg, sol, kalijev klorid tbl a 500 mg.

### IZVOĐENJE TESTA

- 1 tabletu fludrokortizona pacijent popije svakih 6 sati tijekom 4 dana (prva tableta u 12:00)
- svakih 6 sati ovisno o kalijemiji popiju se tablete od 500 mg kalijevog klorida s ciljem održavanja kalijemije od 4 mmol/L
- potrebno je unositi dnevno oko 6 g natrija (1 puna čajna žličica sadrži oko 5 g soli); ako to nije moguće, mogu se dati tablete natrijevog klorida (npr. dvije tablete od 1 g natrijevog klorida koje se uzimaju tri puta dnevno s hranom)
- svakih 6 sati mjeri se kalij i redovito tijekom testa mjeriti krvni tlak
- od 3. do 4. dana testa skuplja se 24-satni urin za mjerenje natriurije (24-satno izlučivanje natrija u urinu > 200 mmol/dU dokaz je odgovarajućeg unosa natrija)
- četvrti dan u 7:00 mjeri se kortizol, a u 10:00 mjeri se kortizol, aldosteron i RAP/renin.

### TUMAČENJE TESTA

Test je valjan ako je kortizol u 10:00 niži u odnosu na onaj u 7:00.

Aldosteron > 6 ng/dl (165 pmol/L) uz RAP < 1 ng/ml/h ili renin ispod donje granice referentnog raspona potvrđuju primarni aldosteronizam.

## 2.4. Kaptoprilski test

### PRIPREMA

Pacijent mora biti natašte i sjediti 1 sat prije testa i tijekom samog testa.

### MATERIJAL

- kaptopril tablete 25mg.

### IZVOĐENJE TESTA

- u 0. minuti testa izmjeri se krvni tlak i uzorkuje krv za aldosteron i RAP/renin
- potom pacijent popije 50 mg kaptoprila
- aldosteron i RAP/renin se mjere nakon 2 sata
- na kraju testa izmjeri se krvni tlak i puls.

### NUSPOJAVE

Hipotenzija.

### TUMAČENJE TESTA

Pad aldosterona za < 30 % i suprimiran RAP/renin 2 sata nakon davanja kaptoprila potvrđuju primarni aldosteronizam.

### UPOZORENJA

Ne provoditi tijekom trudnoće i u osoba sa srčanim popuštanjem.

### ODREĐIVANJE PODTIPOVA PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA

Za diferencijaciju između jednostrane i obostrane bolesti potrebno je učiniti kateterizaciju nadbubrežnih vena s uzorkovanjem aldosterona.

## V. HIPERANDROGENEMIJA

Hiperandrogenemija označava višak muških spolnih hormona (androgena) u žena. Ovaj poremećaj može biti uzrokovan sindromom policističnih jajnika (PCOS), nekim formama kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH), tumorima nadbubrežne žlijezde i jajnika koji luče androgene i ovarijalnom hipertekozom.

**Testosteron** je glavni androgen u žena. Jedna trećina testosterona nastaje sintezom u jajniku, dok preostale 2/3 nastaju perifernom konverzijom iz androstendiona. Androstendion se, s druge strane, u jednakom omjeru sintetizira u jajniku i nadbubrežnoj žlijezdi iz dehidroepiandrosterona (DHEA), odnosno dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEAS). DHEA i DHEAS se većinom (> 90 %) stvaraju u nadbubrežnoj žlijezdi.

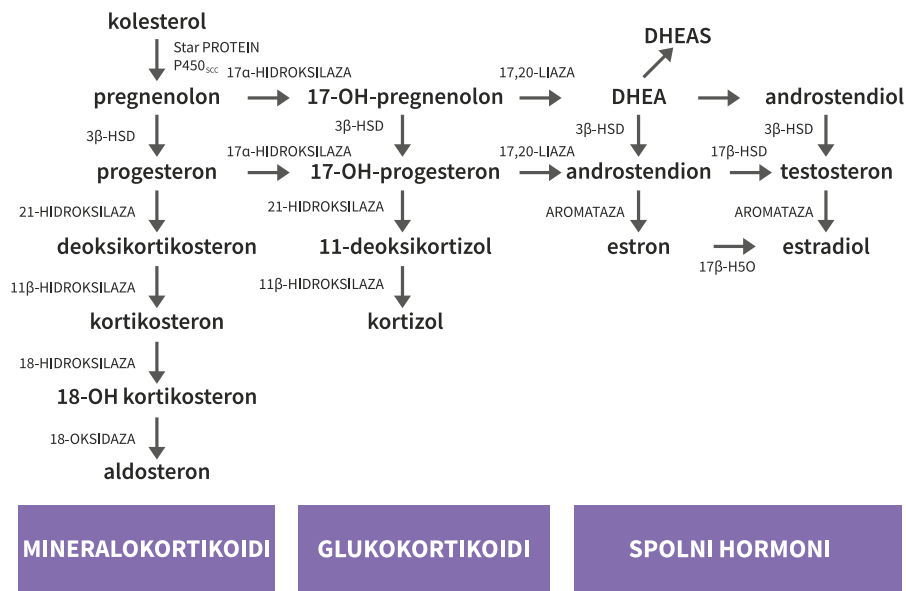
Budući da se svi androgeni u konačnici pretvaraju u testosteron, određivanje koncentracije **ukupnog testosterona dostatan je inicijalni test u utvrđivanju hiperandrogenemije.**

Utjecaj OHK na bazalne vrijednosti androgena prestaje 8 tjedana od njihove upotrebe.

Nakon utvrđivanja hiperandrogenemije obično se određuju razine drugih androgena (17-OHP, DHEAS i androstendiona) kako bi se utvrdilo porijeklo hiperandrogenemije. Nije definirana vrijednost androgena koja sa sigurnošću može razlučiti adrenalno od ovarijalnog porijekla hiperandrogenemije.

### KAH (kongenitalna adrenalna hiperplazija)

Kongenitalna adrenalna hiperplazija predstavlja skupinu nasljednih poremećaja obilježenih manjkom različitih enzima koji sudjeluju u steroidogenezi u kori nadbubrežnih žlijezda. Pri nedostatku nekog od navedenih enzima dolazi do bloka u sintezi kortizola i posljedično povećanog izlučivanja ACTH, što uzrokuje hiperplaziju kore nadbubrežnih žlijezda, povećanu sintezu i nagomilavanje intermedijarnih produkata u steroidogenezi prije specifičnog enzimskog bloka te steroida za čiju sintezu nije potreban enzim koji nedostaje.



Slika 1. Adrenalna steroidogeneza

Najčešća forma KAH-a uzrokovana je manjkom enzima 21-hidroksilaze. Obilježena je nakupljanjem 17-hidroksi progesterona (17-OHP) i drugih intermedijarnih prekursora koji se proizvode prije enzimskog bloka, uz različit stupanj smanjene sinteze kortizola i aldosterona. Kada se radi o najtežem, tzv. potpunom obliku bolesti u kojem je blok ne samo u sintezi kortizola već i aldosterona, govorimo o gubiocima soli (engl. *salt wasting* SW oblik), a kada je aktivnost enzima 21-hidroksilaze u mineralokortikoidnom putu uredna i stvara se dovoljno aldosterona, radi se o jednostavno virilizirajućem obliku (engl. *simple virilizing* SV oblik) KAH-a zbog manjka 21-hidroksilaze. Ova dva oblika bolesti nazivaju se „klasičnima“. Neklasičan, blagi oblik bolesti karakteriziran je simptomima koji su odraz postnatalnog viška androgena, i to uglavnom u djevojčica i žena, dok je u dječaka i odraslih muškaraca ovaj oblik bolesti uglavnom asimptomatski.

#### Neklasični oblik manjka 21-hidroksilaze

Neklasični oblik manjka 21-hidroksilaze (NKKAH) najčešća je i najblaža forma bolesti. Kod žena je karakterizira laboratorijska hiperandrogenemija, uz različit stupanj kliničke hiperandrogenemije (hirsutizam, akne), i poremećaj menstrualnog ciklusa, dok je sinteza kortizola očuvana. S obzirom na sličnost kliničke prezentacije, važno je NKKAH razlučiti od sindroma policističnih jajnika.

Vrijednost bazalnog 17-OHP u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa služi kao inicijalni test probira.

17-OHP < 6 nmol/L (< 2 ng/ml) → s velikom vjerojatnošću isključuje dijagnozu

17-OHP 6 - 30 nmol/L (2-10 ng/ml) → učiniti stimulacijski test s ACTH

17-OHP > 30 nmol/L (> 10 ng/ml) → potvrđuje dijagnozu

### 1.1. Test stimulacije s ACTH (250 µg Synacthenski test)

#### INDIKACIJA

Sumnja na manjak enzima 21-hidroksilaze.

#### NIJE INDICIRAN

Ako je bazalna vrijednost 17-OHP u folikularnoj fazi ciklusa < 6 nmol/L ili > 30 nmol/L.

#### PRIPREMA

24 sata prije testa pacijent ne smije uzimati preparate glukokortikoida (hidrokortizon, prednizon) kako bi se izbjegao učinak na razinu 17-OHP. Za ovaj test pacijent ne treba biti natašte. Iako nisu utvrđene diurnalne varijacije vrijednosti 17-OHP, test se ipak savjetuje izvesti u jutarnjim satima. Važno je test izvoditi u folikularnoj fazi ciklusa budući da luteinsku fazu ciklusa karakteriziraju više vrijednosti 17-OHP.

#### MATERIJAL

- Synacthen (tetrakozaktrin), Cortrosyn (kozintropin) ampula 250 µg.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričekava 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za 17-OHP
- potom se daje 250 µg Synacthena i.v. kroz dvije minute
- 17-OHP se mjeri nakon 60 minuta.

#### NUSPOJAVE

1% - 10% crvenilo, subfebrilnost, svrbež; < 1% alergijske reakcije.

#### TUMAČENJE TESTA

Porast 17-OHP > 30 nmol/L potvrđuje dijagnozu manjka 21-hidroksilaze.

## UPOZORENJE

Test ne izvoditi u akutnim stanjima.

Nije poznat utjecaj OHK na vrijednosti 17-OHP nakon stimulacije u ACTH testu.

### a) PCOS (sindrom policističnih jajnika)

Za dijagnozu PCOS-a potrebna je prisutnost sljedeća dva kriterija (uz isključenje drugih mogućih uzroka koji se prezentiraju sličnom kliničkom slikom):

1. Hiperandrogenemija - klinička (hirsutizam, akne, alopecija) ili biokemijska (povišena koncentracija testosterona)
2. Neredoviti menstrualni ciklusi (razmak između ciklusa < 21 ili > 35 dana ili manje od 8 ciklusa godišnje).

U slučajevima kada je prisutan samo jedan od navedenih simptoma, potrebno je učiniti ultrazvuk jajnika u cilju utvrđivanja policistične morfologije (>20 folikula ili volumen jajnika >10 ml).

Od dijagnostičke obrade savjetuje se odrediti ukupni, a u slučaju graničnih vrijednosti i slobodni **testosteron**. Radi isključenja ostalih najčešćih uzroka neregularnih menstrualnih ciklusa potrebno je odrediti **TSH, prolaktin, FSH, LH**, a u slučaju značajne hiperandrogenemije i kliničke sumnje učiniti dijagnostičku obradu u smislu manjka 21-hidroksilaze, Cushingovog sindroma i virilizirajućeg tumora nadbubrežne žlijezde ili jajnika.

Evaluacija metaboličkih poremećaja kod PCOS-a može uključivati sljedeću obradu: **glukoza natašte ili HbA1c**, glukoza u OGTT (u slučaju anamneze gestacijskog dijabetesa, ITM > 25 kg/m<sup>2</sup>, obiteljske anamneze šećerne bolesti), **lipidogram**.

### b) Ostali uzroci hiperandrogenemije

Ponekad inicijalnom dijagnostičkom obradom nije moguće sa sigurnošću utvrditi porijeklo hiperandrogenemije, stoga je potrebno učiniti konačni potvrdni test.

## 1.2. Test supresije androgena deksametazonom

(engl. *Dexamethasone Androgen-Suppression Test - DAST*)

### INDIKACIJA

Utvrđivanje porijekla hiperandrogenemije, tj. razlikovanje ovarijalnog od nadbubrežnog uzroka. Odgovor serumskih androgena i kortizola na primjenu deksametazona primarne su mjere ishoda.

### PRIPREMA

Prije izvođenja testa poželjno je ne uzimati preparate glukokortikoida (hidrokortizon, prednizon, metilprednizolon, deksametazon) jer utječu na vrijednosti kortizola i androgena. Preparati koji sadrže estrogen moraju se prekinuti uzimati najmanje 6 tjedana prije izvođenja testa zbog njihovog utjecaja na androgene i CBG.

### MATERIJAL

- deksametazon tablete 0,5 mg (16 tableta).

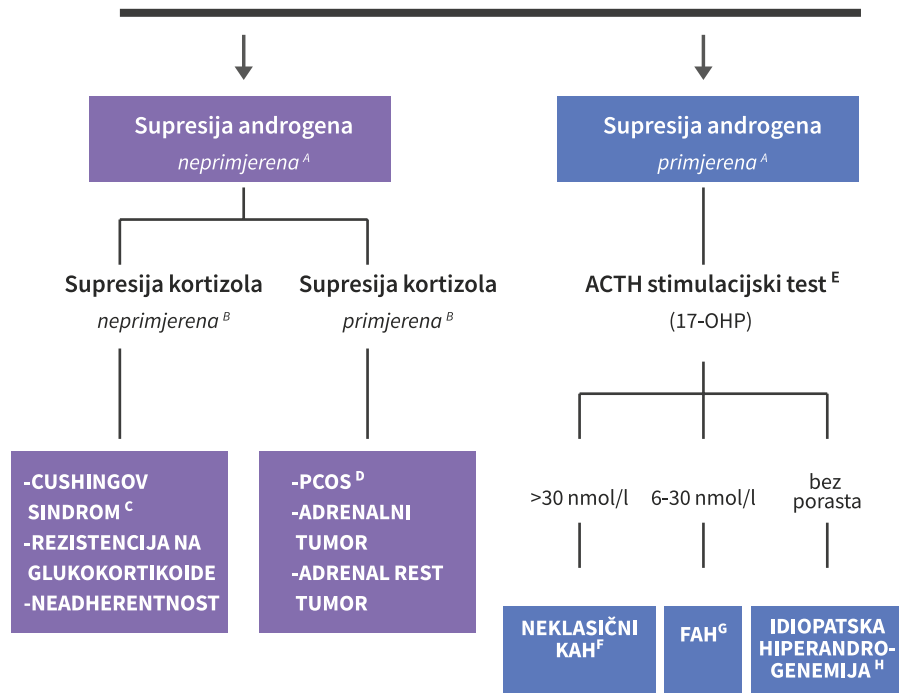
### IZVOĐENJE TESTA

- test započinje u jutarnjim satima uzorkovanjem krvi za određivanje koncentracije androgena (ukupni i slobodni testosteron, DHEAS, 17-OHP). Nije potrebno biti natašte
- nakon vađenja krvi pacijent započinje piti po jednu tabletu deksametazona od 0,5 mg, svakih 6 sati kroz 4 dana (npr. u 9:00, 15:00, 21:00, 3:00...), a zadnja doza se popije u 3:00 ujutro četvrtog dana
- peti dan ujutro, šest sati nakon zadnje tablete mjeri se ukupni i slobodni testosteron, DHEAS, 17-OHP i kortizol u serumu (natašte).

### UPOZORENJA

Iako rijetko, zbog primjene deksametazona moguć je prolazan porast glikemije i arterijskog tlaka.

## DEXAMETHASONE ANDROGEN-SUPPRESSION TEST (DAST)



Slika 2. Prikaz rezultata DAST testa

(Preuzeto i prilagođeno od Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:677.)

### TUMAČENJE TESTA

**A.** Primjerena supresija androgena nakon 4 dana DAST-a podrazumijeva sljedeće vrijednosti:

- ukupni testosteron < 1,0 nmol/L
- slobodni testosteron < 28,0 pmol/L
- DHEAS < 1,0 μmol/L (ili > 75 % pada od početne vrijednosti)
- 17-OHP < 0,8 nmol/L

**B.** Primjerena supresija serumskog kortizola nakon 4 dana DAST-a iznosi: kortizol < 50 nmol/L

**C.** Ako su supresije androgena i kortizola neprimjerene nakon DAST-a, kao uzrok hiperandrogenemije treba razmotriti Cushingov sindrom ili rezistenciju na glukokortikoide. Jedan od mogućih uzroka je i neadherentnost bolesnika u uzimanju tableta deksametazona.

**D.** Neprimjerena supresija androgena (uk. testosterona i 17-OHP) uz urednu supresiju kortizola (i DHEAS) najčešće ukazuje na PCOS. Ipak, relativno kratka anamneza i brzi nastanak hiperandrogenemije upućuju na mogući virilizirajući tumor ili ostatno tkivo nadbubrega (engl. adrenal rest) koji se mogu prezentirati istim biokemijskim nalazima.

**E.** Ako je bazalna vrijednost 17-OHP > 6 nmol/L potrebno je učiniti test stimulacije s ACTH uz određivanje 17-OHP u 60. minuti.

**F.** Potvrda neklasičnog KAH-a je vrijednost 17-OHP > 30 nmol/L u 60. minuti testa.

**G.** Primarna funkcionalna adrenalna hiperandrogenemija (FAH) ponekad je jedini uzrok viška androgena, a karakterizirana je porastom 17-OHP u testu stimulacije s ACTH između 6 i 30 nmol/L.

**H.** U otprilike 10 % slučajeva izvor hiperandrogenemije ne uspije se utvrditi i tada se pripisuje debljini (niske vrijednosti SHBG), a ako ista nije prisutna, onda se radi o tzv. idiopatskoj hiperandrogenemiji.

### 1.3. Test supresije androgena primjenom analoga GnRH (engl. GnRH Analog Suppression Test - GAST)

#### INDIKACIJA

Za potvrdu ovarijalnog porijekla hiperandrogenemije.

#### PRIPREMA

Test se može provesti u bilo koje doba dana, najbolje u jutarnjim satima.

#### MATERIJAL

- injekcija leuprorelin depo 3,75 mg i.m. ili goserelin acetat 3,6 mg s.c.

## IZVOĐENJE TESTA

- prije aplikacije GnRH agonista uzorkuje se krv za određivanje ukupnog testosterona.
- GnRH agonist se primjenjuje jednokratno, leuprorelin depo intramuskularno, a goserelin acetat subkutano
- mjesec dana nakon aplikacije, ponovno se uzorkuje krv za određivanje ukupnog testosterona.

## NUSPOJAVE

Rijetko - reakcije preosjetljivosti, dugoročne nuspojave se ne očekuju s obzirom na jednokratnu primjenu.

## TUMAČENJE TESTA

Normalizacija koncentracije testosterona nakon primjene GnRH agonista kao rezultat supresivnog učinka GnRH na gonadotropne stanice (FSH, LH) adenohipofize upućuje na ovarijalno porijeklo hiperandrogenemije koje može biti posljedica benignih stanja kao što je hipertekozna jajnika u postmenopauzalnih žena. Ako nakon primjene GnRH agonista ne dođe do normalizacije vrijednosti androgena vjerojatno se radi o adrenalnom porijeklu hiperandrogenemije (iako se može raditi i o androgen secernirajućem tumoru jajnika koji ne ovisi o FSH i LH).

## UPOZORENJA

Primjenu preparata s estrogenom treba zaustaviti najmanje 6 tjedana pred testiranje zbog njihovog utjecaja na androgene.

## VI. DIABETES INSIPIDUS

Sindrom poliurije-polidipsije definiran je izlučivanjem  $> 50$  ml/kg hipotoničnog urina ( $< 800$  mOsm/kg) u 24 sata i polidipsijom od  $> 3$ L dnevno.

Diferencijalna dijagnoza hipotonične poliurije uključuje nedostatak arginin vazopresina (engl. *Arginine Vasopressin Deficiency* - **AVP-D**, centralni diabetes insipidus (DI)), rezistenciju na arginin vazopresin (engl. *Arginine Vasopressin Resistance* - **AVP-R**, nefrogeni DI) i primarnu polidipsiju (**PP**).

Kao prvi dijagnostički korak važno je razlikovati poliuriju od polakisurije (kod koje je uredan volumen urina) i isključiti druge sekundarne uzroke poliurije kao što su hiperglikemija, hiperkalcemija, hipokalijemija i bubrežno oštećenje.

Nakon što smo potvrdili postojanje hipotonične poliurije sakupljanjem 24 satnog urina (volumen  $> 50$  ml/kg, osmolalnost  $< 800$  mOsm/kg), za utvrđivanje uzroka sindroma poliurije-polidipsije potrebno je izmjeriti natrij (Na) i osmolalnost u serumu.

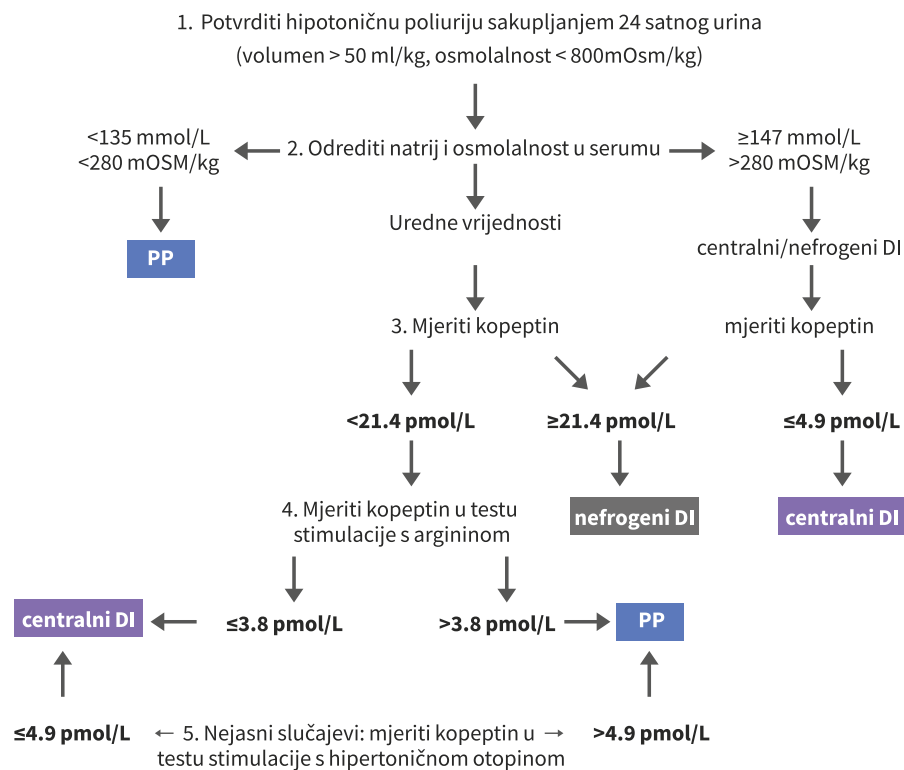
**Ako je u serumu Na  $< 135$  mmol/L, a osmolalnost  $< 280$  mOsm/kg**, radi se o primarnoj polidipsiji i nije potrebna daljnja obrada.

**Ako je u serumu Na  $\geq 147$  mmol/L, a osmolalnost  $> 280$  mOsm/kg**, radi se o centralnom ili nefrogenom DI. U daljnjoj dijagnostičkoj obradi potrebno je izmjeriti kopeptin ili primijeniti dezmpresin, bez prethodnog ustezanja tekućine.

Međutim, većina pacijenata sa sindromom poliurije-polidipsije imat će **uredne vrijednosti natrija i osmolalnosti u serumu** i bit će potrebna daljnja obrada. Tada mjerimo bazalno kopeptin ili provodimo test ustezanja tekućine. Cilj testa ustezanja tekućine jest postići porast koncentracije natrija u serumu (Na  $> 145$  mmol/L) jer tada se dovoljno stimulira otpuštanje vazopresina potrebnog za proizvodnju maksimalno koncentriranog urina. Nakon dovoljnog porasta koncentracije natrija mjeri se osmolalnost urina prije i nakon primjene dezmpresina.

Ako smo u mogućnosti mjeriti kopeptin, tada nakon što smo isključili nefrogeni DI, može se u potpunosti izbjeći test ustezanja tekućine i primjena dezmpresina. Za razlikovanje centralnog DI i PP mjeri se kopeptin nakon testa stimulacije argininom koji neosmotski stimulira otpuštanje vazopresina.





**Slika 3.** Algoritam obrade sindroma poliurije-polidipsije uz određivanje kopeptina

(Preuzeto od Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. 2021 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine)

## 1.1. Test ustezanja tekućine

Dugi niz godina standardni dijagnostički test u obradi sindroma poliurije-polidipsije bio je test ustezanja tekućine. Međutim, ovaj test ima dosta ograničenja koja dovode do prilično niske dijagnostičke točnosti samo od oko 70 %. Stoga se danas sve više koriste algoritmi obrade uz određivanje kopeptina.

### INDIKACIJA

Razlikovanje između centralnog, nefrogenog DI i primarne polidipsije.

### KONTRAINDIKACIJE

Pacijenti s bubrežnom insuficijencijom, nekontroliranom šećernom bolešću, hipovolemijom, neliječenom adrenalnom insuficijencijom ili hipotireozom.

### PRIPREMA

Period ustezanja tekućine prije testa ovisi o težini simptoma. Većina pacijenata s osmolalnošću urina > 100 mOsm/kg može se sigurno podvrgnuti restrikciji unosa tekućine tijekom noći (uglavnom dan prije testa, od 20 sati, nakon večere). Nasuprot tome, pacijente s teškom poliurijom i osmolalnošću urina < 100 mOsm/kg **ne smijemo** podvrgnuti prekonocnom ustezanju tekućine. U takvih pacijenata dovoljno je ustezati tekućinu dva do tri sata prije evaluacije.

Izostaviti lijekove (diuretike, SGLT-2 inhibitore, kortikosteroide, NSAIR, dezmpresin) najmanje 24h prije testa. Pacijenti bi trebali izbjegavati alkohol, duhan i kofein počevši jedan dan prije testa. Ujutro na dan testa mogu pojesti suhi doručak.

### MATERIJAL

- dezmpresin (Minirin) nazalni sprej ili ampula (4 ug/1 ml).

### IZVOĐENJE TESTA:

Tijekom cijelog testa pacijent mora biti pod nadzorom!

- u ranim jutarnjim satima izmjeriti tjelesnu masu (TM), krvni tlak i puls nakon što ispitanik isprazni mjehur
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za natrij i osmolalnost i urin za osmolalnost
- svaki sljedeći sat uzima se uzorak urina i mjeri volumen i osmolalnost urina
- svaka dva sata mjeri se TM i krvni tlak, te natrij i osmolalnost u serumu
- ustezanje tekućine se prekida oko 12:00 (potrebno je oko 16 sati ustezanja tekućine da osmolalnost i koncentracija natrija u serumu dosegnu dovoljno visoku razinu za primjenu dezmpresina)
- ustezanje tekućine se prekida i ranije ako je zadovoljen jedan od sljedećih kriterija:
  - gubitak više od 3 % TM
  - osmolalnost u dva uzastopna uzorka urina se ne mijenja za više od 30 mOsm/kg
  - osmolalnost seruma > 300 mOsm/kg ili Na > 145 mmol/L
  - ortostatska hipotenzija ili posturalna tahikardija

- nakon prekida ustezanja tekućine **primijeniti dezmpresin** 20 ug u obliku nazalnog spreja ili 2 ug (1/2 ampule) s.c./i.m.
- pacijent sada može jesti i umjereno piti
- volumen i osmolalnost urina mjere se 60 i 120 minuta nakon primjene dezmpresina.

### MJERE OPREZA

Pacijenti s DI mogu tijekom testa razviti tešku dehidraciju (hipotenzija, tahikardija). Tijekom testa treba pažljivo monitorirati pacijenta, pratiti arterijski tlak i TM koja se ne smije smanjiti za više od 5 % početne TM.

Tablica 3. Tumačenje testa ustezanja tekućine

Nakon dehidracije osmolalnost (mOsm/kg)		Porast osmolalnosti urina nakon dezmpresina (%)	DIJAGNOZA
SERUM	URIN		
283-295	> 800	N/A	Normalan odgovor
< 295	300-800	< 9 %	Primarna polidipsija
< 295	300-800	> 9 %	Parcijalni centralni DI
> 295	< 300	> 50 %	Centralni DI (AVP-D)
> 295	< 300	< 50 %	Nefrogeni DI (AVP-R)

### UPOZORENJA

Tijekom cijelog trajanja testa potrebno je promatrati pacijenta kako bi se spriječilo potajno pijenje ili neosmotski stimuliralo sekreciju ADH zbog pušenja cigareta, posturalne hipotenzije, vazovagalne reakcije, mučnine ili hipotenzije (ako se javi epizoda hipotenzije ili mučnine cijeli test može biti nevažeci i treba ga ponoviti). Tijekom svakog sakupljanja urina potrebno je potpuno isprazniti mokraćni mjehur jer rezidualni urin koji je ostao u mjehuru može razrijediti sljedeći uzorak i potencijalno uzrokovati pogrešnu interpretaciju testa; ako sumnjate da mjehur nije potpuno ispražnjen u uzorcima urina treba odrediti i kreatinin; koncentracija kreatinina u urinu ( $\mu\text{mol/L}$ ) svakog uzorka trebala bi biti prilično konstantna.

## 1.2. Mjerenje KOPEPTINA

Antidiuretski hormon (ADH) ili arginin vazopresin (AVP) oslobađa se iz molekule prohormona AVP (pro-AVP) koja se sastoji od arginin vazopresina, neurofizina II i kopeptina, enzimskim cijepanjem tijekom transporta pro AVP iz hipotalamusa u stražnji režanj hipofize. Kopeptin je C-terminalni segment pro-AVP koji se secernira u cirkulaciju u ekvimolarnom odnosu s AVP i dobar je surogat za određivanje koncentracije AVP. Za razliku od AVP, kopeptin je stabilniji u cirkulaciji, ima duži poluživot i lakše se određuje.

a) **Bazalno mjerenje** kopeptina (bez prethodnog ustezanja tekućine)  
Kopeptin **> 21,4 pmol/l** ukazuje na nefrogeni DI (AVP-R)

Bazalno određivanje kopeptina ne može se koristiti za razlikovanje centralnog DI (AVP-D) od primarne polidipsije zbog njihovog velikog preklapanja. Tada je za daljnju evaluaciju potrebno mjerenje kopeptina nakon stimulacijskog testa s argininom ili kod nejasnih slučajeva, testa s hipertoničnom otopinom.

b) **Test stimulacije s argininom**

### INDIKACIJA

Razlikovanje centralnog DI (AVP-D) od primarne polidipsije

### KONTRAINDIKACIJE

Neregulirana šećerna bolest, trudnoća, dojenje, metabolička acidoza, neliječeni hipokortizolizam/hipotireoza.

### PRIPREMA

Ako pacijent već uzima dezmpresin, potrebno ga je prekinuti najmanje 24 sata prije testa. Pacijent mora biti natašte, a tekućinu smije piti sve do 2 sata prije početka testa.

### MATERIJAL

- epruveta s ljubičastim čepom (antikoagulans EDTA), barem 2 ml uzorka za određivanje kopeptina

- L-Arginin HCl 21 % sol, 20 ml  
(u dozi od 0,5 g/kg TM- maksimalna doza 40 g = 192 ml).

Računanje doze arginina u infuziji (bočica od 20 ml sadrži 4,2 g arginina) znači da 2,4 ml sadrži 0,5 g arginina.

TM u kg \_\_\_\_\_ x 2,4 ml (0,5 g) arginina = \_\_\_\_\_ ml, razrijediti u 0,9 % NaCl da se dobije 500 ml otopine.

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postavi se braunila i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za Na, K, GUP, ureu, osmolalnost i kopeptin
- primijeni se infuzija s arginin-HCl i.v. tijekom 30 minuta
- kopeptin se mjeri 60 minuta nakon početka infuzije s argininom.

#### NUSPOJAVE

Mučnina, parestezije lica, glavobolja, vrtoglavica, povraćanje.

#### TUMAČENJE TESTA

Kopeptin nakon 60 minuta

≤ **3,8 pmol/L** ukazuje na kompletni ili parcijalni centralni DI

> **3,8 pmol/L** ukazuje na primarnu polidipsiju.

#### UPOZORENJA

Ako pacijent ima tešku mučninu ili povraća, treba biti oprezan u tumačenju testa budući da kopeptin može biti lažno viših vrijednosti (ako je nizak, jasno upućuje na centralni DI).

### c) Test stimulacije s hipertoničnom otopinom

#### INDIKACIJA

U nejasnim slučajevima za razlikovanje centralnog DI (AVP-D) od primarne polidipsije.

#### KONTRAINDIKACIJE

Nekontrolirana šećerna bolest, srčano popuštanje (NYHA III-IV), epilepsija, trudnoća/dojenje, nekontrolirana arterijska hipertenzija, ciroza jetre, neliječeni hipokortizolizam/hipotireoza.

#### PRIPREMA

Izostaviti lijekove (diuretike, SGLT-2 inhibitore, kortikosteroide, NSAIR, dezmpresin) najmanje 24h prije testa.

#### MATERIJAL

- epruveta s ljubičastim čepom (antikoagulans EDTA), barem 2 ml uzorka za određivanje kopeptina
- 3 % NaCl (pripremiti potrebnu količinu u omjeru 1 bočica od 50 ml 10 % NaCl u 170 ml 0,9 % NaCl)
- 250 ml 3 % NaCl za bolus, potom za nastavak infuzije nakon primjene bolusa po izračunu:

TM u kg \_\_\_\_\_ x 0,15 ml = \_\_\_\_\_ ml 3 % NaCl/min x 60 = \_\_\_\_\_ ml 3 % NaCl/sat  
ili 9x \_\_\_\_\_ TM u kg = \_\_\_\_\_ ml/sat

#### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent leži na krevetu, postave se dvije braunile i pričeka 30 minuta do početka testa
- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za Na, K, GUP, ureu, osmolalnost i kopeptin
- primijeni se bolus 250 ml 3 % NaCl i.v. kroz 15 minuta
- potom se nastavlja s i.v. infuzijom 3 % NaCl brzinom 0,15 ml/kg/min dok se ne postigne koncentracija u serumu Na > 149 mmol/L (maksimalno do 3 sata)
- nakon početka infuzije svakih 30 minuta se mjere Na i K iz vene na uređaju za ABS
- kada je Na > 149 mmol/L, zaustavlja se infuzija i uzorkuje krv za kopeptin (zaustaviti i ranije u slučaju hiperkalijemije > 5,5 mmol/L, glavobolje, slabosti ili mučnine)

- radi normalizacije osmolalnosti seruma pacijentu se mora nastaviti davati peroralno tekućinu, oko 30 ml/kg kroz 30 minuta, te istovremeno dati infuziju 500 ml 5 % glukoze tijekom sat vremena
- nakon infuzije 5 % glukoze odrediti Na iz venskog ABS; ako je  $Na \leq 145$  mmol/L, pacijent se može otpustiti kući, a ako je natrij povišen, treba mu dati da popije još tekućine.

#### NUSPOJAVE

Žeđ, vrtoglavica, glavobolja, mučnina, slabost.

#### TUMAČENJE TESTA

Kopeptin nakon stimulacije

- $\leq 2,6$  pmol/L ukazuje na kompletni centralni DI
- 2,7 - 4,9 pmol/L ukazuje na parcijalni centralni DI
- $> 4,9$  pmol/L ukazuje na primarnu polidipsiju.

## VII. HIPOGLIKEMIJA

Ako u anamnezi, fizikalnom statusu i laboratorijskim nalazima nema jasnog specifičnog uzroka hipoglikemije (lijekovi, bubrežno ili jetreno zatajenje, hormonski deficići – kortizol, hormon rasta), potrebno je izmjeriti koncentraciju glukoze u plazmi (GUP), inzulina, C-peptida i beta-hidroksibutirata ( $\beta$ -OHB) tijekom epizode spontane hipoglikemije, te odrediti odgovor glukoze u plazmi na intravensku primjenu 1 mg glukagona. Ovim postupkom razlučit će se hipoglikemija uzrokovana endogenim ili egzogenim inzulinom od hipoglikemija drugih uzroka. Ako nije moguće uzeti uzorke za vrijeme spontane hipoglikemije, potrebno je reproducirati okolnosti u kojima se hipoglikemija javlja putem testa gladovanja u trajanju do 72 sata.

### 1.1. Test gladovanja

#### INDIKACIJA

Potvrda hipoglikemije i određivanje njezinog uzroka.

#### KONTRAINDIKACIJE

Trudnoća, zatajenje jetre ili bubrega, nestabilna angina pectoris.

#### PRIPREMA

Zbog rizika hipoglikemije, test gladovanja izvodi se u bolnici.

Nije potrebna posebna priprema. Ako su hipoglikemije učestale, bolesnik može doručkovati na dan testa. Tijekom testa ukinuti lijekove osim onih nužnih.

#### MATERIJAL

- glukometar, ampule 40 % glukoze, bočica glukagona (1mg), voćni sok, obrok.

Ako određivanje  $\beta$ -OHB nije dostupno, mogu se određivati ketoni iz krvi pomoću ketonskih trakica.

#### IZVOĐENJE TESTA

- zabilježiti početak testa (vrijeme posljednjeg unosa ikakvih kalorija)
- zabilježiti vitalne znakove na početku testa
- prekinuti uzimanje hrane i pića osim vode i napitaka bez kalorija i kofeina

- osigurati da je bolesnik aktivan tijekom budnog vremena (npr. hodanje)
- postaviti braunilu i uzorkovati krv za bazalno određivanje GUP, inzulina, C-peptida i β-OHB
- mjeriti glukozu u kapilarnoj krvi glukometrom svaka 2 sata dok glukoza nije ≤ 3,3 mmol/L, a potom svakih sat vremena
- uzorkuje se krv za GUP, inzulin, C-peptid i β-OHB svakih 6 sati dok GUP nije ≤ 3,3 mmol/L, a potom svakih 1 - 2 sata
- mjerenje inzulina i C-peptida treba izvršiti samo u onim uzorcima u kojima je koncentracija GUP u laboratorijskom nalazu ≤ 2,5 mmol/L.

#### Prekid gladovanja ako je:

- koncentracija GUP ≤ 2,5 mmol/L bez obzira na postojanje simptoma hipoglikemije
- koncentracija GUP < 3,0 mmol/L ukoliko je u pacijenta prethodno dokumentiran Whippleov trijas
- nakon 72 sata od početka testa.

- nakon prekida gladovanja uzorkuje se krv za GUP, inzulina, C-peptida i β-OHB
- potom se daje 1 mg glukagon i.v. (1,5 mg ako je pacijent teži od 90 kg)
- GUP se mjeri 10, 20 i 30 minuta nakon primjene glukagona.

U otprilike 75 % pacijenata s inzulinomom dolazi do razvoja hipoglikemije već nakon 24 sata gladovanja, a u njih 90 - 94 % nakon 48 sati. Stoga neki autori zagovaraju izvođenje testa gladovanja u trajanju od samo 48 sati.

#### NUSPOJAVE

Simptomi hipoglikemije - glavobolja, palpitacije, konfuzija.

#### TUMAČENJE TESTA

Dijagnoza endogenog hiperinzulinizma je vjerojatna ako pacijent ima neuroglikopenijske simptome, pad koncentracije GUP na < 3,0 mmol/L, neprimjereno povišene koncentracije inzulina (≥ 18 pmol/L ili ≥ 3 μU/ml), C-peptida (≥ 0,2 nmol/L ili ≥ 0,6 ng/ml) i beta-hidroksibutirata ≤ 2,7 mmol/L (Tablica 3.), te porast koncentracije GUP za ≥ 1,4 mmol/L nakon primjene glukagona (kod autonomne sekrecije inzulina prisutna je stalna hiperinzulinemija koja suprimira glikogenolizu). Stoga su kod ovih pacijenata usprkos gladovanju postojane rezerve glikogena iz kojih, nakon primjene glukagona, dolazi do oslobađanja glukoze i porasta njene koncentracije u plazmi.

Tablica 4. Obrasci nalaza u slučaju pada GUP < 3,0 mmol/L, ovisno o uzroku tijekom testa gladovanja

Dijagnoza	Simptomi	GUP (mmol/L)	Inzulin (μU/ml)	C peptid (nmol/L)	β-OHB (mmol/L)	Porast GUP nakon glukagona	OH* u cirkulaciji	Protutijela na inzulin
Normalno	Ne	< 3,0	< 3	< 0,2	> 2,7	< 1,4	Ne	Neg
Egzogeni inzulin	Da	< 3,0	>> 3	< 0,2	< 2,7	> 1,4	Ne	Neg (poz)
Inzulinom	Da	< 3,0	> 3	> 0,2	< 2,7	> 1,4	Ne	Neg
OH	Da	< 3,0	> 3	> 0,2	< 2,7	> 1,4	Da	Neg
Protutijela na inzulin	Da	< 3,0	>> 3	>> 0,2	< 2,7	> 1,4	Ne	Poz
IGF-1	Da	< 3,0	< 3	< 0,2	< 2,7	> 1,4	Ne	Neg
Nije posredovano IGF ili inzulinom	Da	< 3,0	< 3	< 0,2	> 2,7	< 1,4	Ne	Neg

\*OH oralni hipoglikemici

(Preuzeto od Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):709–28.)

#### UPOZORENJA

Radi odgovarajuće interpretacije rezultata važno je da su uzorci pravilno označeni, s navedenim točnim vremenom uzorkovanja.

O prekidu testa može se odlučiti samo na temelju koncentracije GUP izmjerene u laboratoriju, a ne one izmjerene glukometrom.

Neki zdravi ispitanici, pogotovo žene i djeca, tijekom duljeg gladovanja mogu imati koncentraciju glukoze u plazmi ≤ 2,2 mmol/L, bez simptoma. Kad je razina GUP < 3,0 mmol/L, potrebno je ponavljano i pažljivo tražiti simptome i znakove hipoglikemije. Inzulinom (u 6 % slučajeva) i nezidioblastoza mogu se manifestirati i postprandijalnom hipoglikemijom.

## 1.2. Test miješanim obrokom

Pojam „**postprandijalni sindrom**“ koristi se za opisivanje poremećaja uočenih u pacijenata s postprandijalnim simptomima koji upućuju na hipoglikemiju (anksioznost, slabost, tremor, znojenje ili "lupanje srca") koji se javljaju nakon uzimanja obroka s visokim udjelom ugljikohidrata, ali bez istodobnih biokemijskih dokaza hipoglikemije.

U prošlosti dijagnoza se temeljila na reprodukciji simptoma hipoglikemije pacijenta povezanih s vrijednošću GUP-a  $\leq 2,8$  mmol/L nakon OGTT. Međutim, pokazalo se da **OGTT nije adekvatan test** za dijagnosticiranje reaktivne hipoglikemije zbog sljedećih razloga:

- najmanje 10 % zdravih, asimptomatskih osoba u OGTT nakon 4 – 6 sati ima koncentraciju GUP-a  $\leq 2,8$  mmol/L
- često postoji slaba korelacija između koncentracije GUP-a i pojave simptoma tijekom testa
- mnogi pacijenti s postprandijalnim adrenergičkim simptomima imaju slične simptome nakon primjene placeba umjesto glukoze, stoga se raniji izraz „reaktivna“ ili „funkcionalna hipoglikemija“ za opisivanje ovog sindroma više ne koristi jer se smatra da uzrok simptoma vrlo često nisu niske razine glukoze.

Danas se preporučuje pacijentima dati glukometar i savjetovati ih da kroz nekoliko dana provjeravaju razinu glukoze za vrijeme simptoma. Ako se izmjere niže vrijednosti glukoze i simptomi se povuku nakon uzimanja ugljikohidrata, potrebno je učiniti dodatnu dijagnostičku obradu (test miješanim obrokom).

Testni obrok trebao bi biti sličan onome koji u pacijenta najčešće izaziva simptome, iako se mogu upotrijebiti i pripravci za enteralnu prehranu. Test se izvodi u trajanju od 5 sati.

### INDIKACIJA

Sumnja na postprandijalnu hipoglikemiju.

### PRIPREMA

Test se izvodi nakon 10 sati prekonocnog ustezanja hrane (dozvoljena je jedino voda). Tijekom testa ukinuti lijekove osim nužnih.

### MATERIJAL

- miješani obrok ili komercijalni enteralni pripravak (npr. Ensure plus ili Ensure Plus „high protein drink“) 6 ml/kg tjelesne mase (maksimalno 360 ml).

### IZVOĐENJE TESTA

- pacijent konzumira miješani obrok ili komercijalni enteralni pripravak
- uzorkuje se krv za glukozu, inzulin i C-peptid prije obroka te svakih 30 minuta nakon obroka tijekom sljedećih 300 minuta
- pacijent se opservira radi pojave simptoma i/ili znakova hipoglikemije; pacijent treba voditi dnevnik simptoma, počevši od početka obroka; liječenje eventualnih simptoma odgađa se, ako je moguće, do kraja testa
- ako se, zbog ozbiljnih simptoma, test prekine prije isteka 300 minuta, prije primjene ugljikohidrata potrebno je uzorkovati krv za mjerenje glukoze, inzulina i C-peptida
- mjerenje inzulina i C-peptida treba izvršiti samo u onim uzorcima u kojima je koncentracija GUP  $\leq 2,5$  mmol/L.

### NUSPOJAVE

Simptomi hipoglikemije: glavobolja, palpitacije, konfuzija.

### TUMAČENJE TESTA

Standardi interpretacije testa miješanim obrokom za sada nisu utvrđeni te se pri tumačenju rezultata uobičajeno primjenjuju kriteriji kao u testu gladovanja. Ako pacijent ima simptome, a GUP je normalan, može se postaviti dijagnoza postprandijalnog sindroma.

### UPOZORENJA

Test treba interpretirati na temelju koncentracije glukoze u plazmi izmjerene u laboratoriju, a ne vrijednostima izmjerenim glukometrom.

## VIII. ŠEĆERNA BOLEST

### 1. TEST ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM (OGTT)

#### INDIKACIJA

Sumnja na šećernu bolest.

#### NIJE INDICIRAN

- ako je šećerna bolest već dijagnosticirana (GUP natašte  $\geq 7,0$  mmol/L, postprandijalno  $\geq 11,1$  mmol/L, HbA1c  $\geq 6,5$  %)
- ako je prošlo manje od 8h i duže od 14h posta prije testa
- za vrijeme akutne bolesti, traume ili stresa
- ako se uzimaju lijekovi koji utječu na toleranciju glukoze (npr. kortikosteroidi).

#### PRIPREMA

Test se izvodi nakon 10-satnog prekonocnog ustezanja hrane (dopuštena je jedino voda). Prethodna tri dana prije testa pacijent treba uzimati najmanje 150 g ugljikohidrata dnevno. Tijekom testa pacijent treba mirovati i apstinirati od pušenja, kave, čaja, hrane i alkohola.

#### MATERIJAL

- 75 g glukoze, 250 - 300 ml vode.

#### IZVOĐENJE TESTA

- 75 g glukoze otopi se u 250 - 300 ml vode
- pacijent treba popiti otopinu tijekom pet minuta
- GUP se mjeri u 0. i 120. minuti
- za dijagnozu gestacijskog dijabetesa mjeri se GUP u 0., 60. i 120. minuti (između 24. i 28. tjedna trudnoće).

#### NUSPOJAVE

Mučnina, katkad povraćanje.

Tablica 5. Tumačenje testa oralnog opterećenja glukozom

		UREDAN NALAZ	PREDIJABETES	DIJABETES	GESTACIJSKI DIJABETES
GUP natašte (mmol/L)	0'	< 5,6	5,6 - 6,9	≥ 7,0	≥ 5,1
GUP nakon opterećenja (mmol/L)	60'				≥ 10,0
	120'	< 7,8	7,8 - 11,0	≥ 11,1	≥ 8,5

## IX. INVAZIVNI ENDOKRINOLOŠKI TESTOVI

### 1.1. Kateterizacija petroznih sinusa

(engl. *Inferior Petrosal Sinus Sampling - IPSS*)

Važno je da pretragu radi iskusan interventni radiolog.

#### a) Stimulacija primjenom CRH

##### INDIKACIJA

Razlikovanje Cushingove bolesti i ektopičnog Cushingovog sindroma.

##### PRIPREMA

Pacijent treba biti natašte. Epruvete za uzorkovanje ACTH potrebno je ranije staviti u kombinaciju leda i vode.

##### MATERIJAL

- CRH ampula, primjenjuje se 1 ug/kg (do max 100 ug)
- epruvete za određivanje ACTH i prolaktina koje su označene po redosljedu i mjestu uzimanja (lijevi i desni petrozni sinus, periferija).

##### IZVOĐENJE TESTA

Kateteri se uvode kroz femoralne vene u oba donja petrozna sinusa. Važno je da svaki kateter bude na odgovarajućem mjestu, a ne u jugularnom bulbusu ili veni, zbog velikog razrjeđivanja ACTH koje nastaje povratkom krvi iz drugih područja lubanje. Prije uzimanja uzoraka potrebno je učiniti venografiju petroznih sinusa kako bi se ustanovilo radi li se o normalnoj venskoj drenaži.

- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za ACTH i prolaktin lijevo, desno i na periferiji
- potom se daje ampula CRH i.v. kroz 30 do 60 sekundi (CRH je potrebno razrijediti neposredno prije primjene)
- ACTH se mjeri lijevo, desno i na periferiji 2, 5, 10 i 15 minuta nakon primjene CRH.



## TUMAČENJE TESTA

Gradijent ACTH centralno/periferno  $\geq 2$  prije primjene CRH, ili  $\geq 3$  nakon primjene CRH ukazuje na hipofizu kao izvor autonomnog lučenja ACTH. Određivanje prolaktina pomaže nam utvrditi je li venska krv za određivanje ACTH uzeta iz pravog mjesta.

## UPOZORENJA

Lažno negativni rezultat najčešće je posljedica krivog postavljanja katetera te anomalne ili asimetrične venske drenaže.

## KOMPLIKACIJE

Moguće komplikacije su plućna embolija i duboka venska tromboza kao i venska tromboza petroznih/kavernoznih sinusa. S obzirom na rizik od tromboembolijskih događaja može se prije profilaktički primjeniti niskomolekularni heparin.

### b) Stimulacija primjenom dezmopresina

Stimulacija primjenom CRH je etablirana procedura, no ukoliko CRH nije dostupan, može se provesti kateterizacija i primjenom dezmopresina. Pokazalo se da dezmopresin potiče sekreciju ACTH putem vazopresinskog V3 receptora koji je prisutan u određenoj količini u stanicama kortikotropinoma. Priprema i izvođenje testa su u potpunosti jednaki.

## MATERIJAL

- dezmopresin (Minirin) ampula 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , primjenjuje se 10  $\mu\text{g}$  i.v.

## IZVOĐENJE TESTA

- u 0. minuti testa uzorkuje se krv za ACTH i prolaktin lijevo, desno i na periferiji
- potom se daju 2,5 ampule (10  $\mu\text{g}$ ) dezmopresina i.v. kroz 30 do 60 sekund
- ACTH se mjeri lijevo, desno i na periferiji 3, 5 i 10 minuta nakon primjene nerazrijeđenog dezmopresina.

## TUMAČENJE TESTA

Gradijent ACTH centralno/periferno  $\geq 2,8$  nakon primjene dezmopresina ukazuje na hipofizu kao izvor autonomnog lučenja ACTH.

Određivanje prolaktina pomaže nam utvrditi je li venska krv za određivanje ACTH uzeta iz pravog mjesta.

## KOMPLIKACIJE

Moguće komplikacije su plućna embolija i duboka venska tromboza kao i venska tromboza petroznih/kavernoznih sinusa. S obzirom na rizik od tromboembolijskih događaja može se prije profilaktički primjeniti niskomolekularni heparin. U rijetkim slučajevima nakon primjene dezmopresina može nastati simptomatska hiponatremija, stoga se savjetuje da pacijenti ograniče unos tekućine sljedećih 12h.

### 1.2. Kateterizacija nadbubrežnih vena

(engl. *Adrenal Venous Sampling - AVS*)

Važno je da pretragu radi iskusan interventni radiolog

## INDIKACIJA

Za razlikovanje između jednostranog i obostranog primarnog aldosteronizma kod pacijenata kod kojih se planira kirurško liječenje (jednostrana adrenalektomija). Pretragu nije neophodno raditi kod pacijenata mlađih od 35 godina s primarnim aldosteronizmom i jasnim jednostranim adenomom nadbubrežne žlijezde ( $> 1$  cm i  $< 2$  cm).

## PRIPREMA

Pacijent mora ležati od 22:00 prethodnoga dana. Na dan kateterizacije pacijent mora biti natašte. Postupak se izvodi u jutarnjim satima.

## MATERIJAL

- Synacthen (tetrakozaktrin), Cortrosyn (kozintropin) ampula 250  $\mu\text{g}$ .

## IZVOĐENJE TESTA

Iako pojedini centri izvode AVS bez stimulacije sintetskim ACTH, mi predlažemo kontinuiranu infuziju sintetskog ACTH (cosyntropin 250  $\mu\text{g}$ , 50  $\mu\text{g}/\text{h}$ , započeti 30 minuta prije sekvencijalnog uzorkovanja nadbubrežnih vena i nastaviti tijekom cijelog postupka) iz sljedećih razloga:

- minimiziranje fluktuacije lučenja aldosterona izazvane stresom tijekom pretrage, što može otežati utvrđivanje lateralizacije
- maksimiziranje gradijenta kortizola između nadbubrežne vene (NV) i donje šuplje vene (VCI) čime se potvrđuje uspješnost kateterizacije nadbubrežnih vena

- maksimalno povećanje izlučivanja aldosterona iz adenoma.

Uzimaju se uzorci krvi za kortizol (C) i aldosteron (A) iz obje nadbubrežne vene i iz donje šuplje vene.

#### TUMAČENJE TESTA

Kateterizacija je uspješna ako je omjer kortizol NV/ kortizol VCI **> 5 (indeks selektivnosti)**.

**Lateralizacijski indeks LI** - razlikovanje između jednostrane i obostrane bolesti

- omjer A/C u dominantnoj veni i A/C u nedominantnoj veni **> 4** ukazuje na jednostranu bolest
- kod pacijenata s bilateralnom bolesti omjer je najčešće < 3.

#### UPOZORENJA

Zbog moguće kosekrecije kortizola kod bolesnika s jednostranim primarnim aldosteronizmom koji imaju adenom nadbubrežne žlijezde  $\geq 1,5$  cm, potrebno je odrediti kortizol u prekonocnom testu s 1 mg deksametazona.

### 1.3. Selektivna kateterizacija arterija gušterače

#### INDIKACIJA

Lokalizacija autonomne sekrecije inzulina (nakon prethodno dokazane hipoglikemije zbog endogene hiperinzulinemije), kada se to nije uspjelo utvrditi prethodnim pretragama (CT, MR, EUS).

#### PRIPREMA

Pacijent mora biti natašte.

#### MATERIJAL

- ampule 10 % kalcij glukonata (0,0125 mmol/kg tjelesne mase).

Primjer računanja doze kalcija za pacijenta od 70 kg:

1 ampula od 10 ml 10% kalcij glukonata sadrži 93 mg elementarnog kalcija (ili 2,32 mmol)

$0,0125 \times 70 \text{ kg} = 0,875 / 0,23 = 3,8 \text{ ml } 10 \% \text{ Ca glukonata}$

(pacijent u svaku arteriju treba dobiti 3,8 ml kalcij glukonata)

#### IZVOĐENJE TESTA

- Selektivno se kateteriziraju gornja mezenterična, gastroduodenalna i lijenalna arterija te hepatična vena. U svaku arteriju se primjeni 10 % kalcij glukonat (0,0125 mmol/kg tjelesne mase), uz najmanje 5 minuta razmaka između kateterizacija.
- Iz hepatične vene uzimaju se uzorci za mjerenje GUP i inzulina nakon 0, 30, 60, 90, 120 i 180 sekundi.
- Paziti da se na svaku epruvetu napiše vrijeme i koja je arterija prethodno stimulirana.

#### MJERE OPREZA

Ako tijekom kateterizacije dođe do nastanka klinički značajne hipoglikemije uzmu se uzorci, a zatim se hipoglikemija korigira intravenskom primjenom glukoze. Kateterizacija se nastavlja po normalizaciji glikemije.

#### TUMAČENJE TESTA

U svakom uzorku krvi određuje se koncentracija inzulina. Povećanje koncentracije inzulina veće 2-3x od početne vrijednosti u svakom pojedinom opskrbnom području (gornja mezenterična, gastroduodenalna i lijenalna arterija) ukazuje na prisutnost autonomne sekrecije inzulina u području gušterače koje opskrbljuje pojedina arterija.

## X. ODREĐIVANJE HORMONA

### 1.1. Prolaktin

Koncentracija prolaktina je najviša u ranim jutarnjim satima, potom se smanjuje tijekom dana, da bi u večernjim satima iznosila oko polovice jutarnjih vrijednosti, nakon čega slijedi ponovni porast tijekom noći. Hiperprolaktinemija može biti posljedica procesa u selarnoj regiji; od adenoma hipofize koji luči prolaktin, do bilo kojeg drugog procesa koji onemogućava prienos čimbenika inhibicije sekrecije prolaktina putem drška hipofize. Pored toga, hiperprolaktinemija može biti izazvana primjenom nekih lijekova poput psihofarmaka, neuroleptika, antidepresiva, antiemetika, estrogena i opijata, a nalazimo je i u neliječenoj hipotireozii, PCOS-u, cirozi jetre i zatajenju bubrega. Isto tako, fiziološko povećanje koncentracije prolaktina je prisutno u trudnoći, tijekom dojenja i u stanjima stresa. Stoga je, radi izbjegavanja nepotrebne obrade hiperprolaktinemije, potrebno uzeti dobru anamnezu i obratiti pažnju na način vađenja krvi.

#### INDIKACIJA

Obrada tumora hipofize i praćenje liječenja prolaktinoma; obrada neplodnosti, hipogonadizma, amenoreje, galaktoreje.

#### NIJE INDICIRAN

Kod trudnica i tijekom dojenja, u obradi akni, PCOS-a i debljine. Nije indicirano određivati prolaktin u testovima stimulacije i supresije (dovoljno je jedno mjerenje učinjeno na ispravan način).

#### IZVOĐENJE TESTA

Vađenje krvi za određivanje prolaktina treba učiniti između 8 i 10 sati ujutro, najmanje dva sata nakon buđenja, uz prethodno mirovanje od 30 minuta (da se minimizira utjecaj stresa).

#### UPOZORENJA

Dva glavna analitička problema koja interferiraju s određivanjem koncentracije prolaktina su makroprolaktinemija (lažno povišen prolaktin) i prozonski učinak ili hook effect (lažno snižen prolaktin)

## Makroprolaktin

Prolaktin se u ljudskom serumu javlja u nekoliko molekularnih oblika: kao monomer (dominantan oblik), dimer (big-PRL) i makroprolaktin (bigbig-PRL) koji predstavlja spoj prolaktina i imunoglobulina G (IgG). Makroprolaktin nije biološki aktivan jer zbog svoje veličine ne prolazi kroz membranu krvnih žila i time ne dopire do ciljnih organa. Imunokemijski testovi koji se koriste u mjerenju prolaktina imaju različitu osjetljivost prema makroprolaktinu i različito prepoznaju monomerni prolaktin i makroprolaktin što može dovesti do prividne hiperprolaktinemije. Stoga se kod sumnje na makroprolaktiniju koncentracija prolaktina u serumu mjeri nakon dodavanja 25% otopine polietilen glikola (PEG-a), koji ima sposobnost taloženja imunih kompleksa poput makroprolaktina.

**Prozonski učinak** je fenomen koji se javlja kod imunokemijskih metoda kada su koncentracije odredivanog analita jako visoke. Tada u reakciji ostaje suvišak analita koji nisu stvorili kompleks s antitijelima i kao posljedica toga dolazi do lažno snižene koncentraciju odredivanog analita, u ovom slučaju prolaktina. Prozonski učinak se dokazuje određivanjem prolaktina u razrijeđenom uzorku (npr. u omjeru 1:10 ili 1:100). Prozonski učinak je potrebno isključiti kod svih bolesnika s velikim tumorima hipofize (npr. većim od 2,5 cm) kao i kod bolesnika s tumorima hipofize kod kojih postoji nerazmjernost između kliničkih simptoma koji ukazuju na moguću hiperprolaktiniju (amenoreja, galaktoreja, simptomi hipogonadizma) i izmjerene koncentracija prolaktina koja je niža od očekivane.

## 1.2. Sažetak indikacija i odgovarajuća uporaba testova

### 1.2.1. SPOLNE ŽLIJEZDE

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
	Muškarci	Žene	
<b>Ukupni testosteron (T)</b>	Obrada hipogonadizma. Praćenje bolesnika na terapiji T. Praćenje pacijenata s karcinomom prostate na antiandrogenoj terapiji.	Obrada hiperandrogenemije.  Nije indicirano raditi obradu hipogonadizma u muškaraca bez simptoma.  Nije korisno u obradi smanjenog libida u žena.	Testosteron se određuje između 7 i 10 sati ili unutar tri sata od buđenja.  Kalkulator za izračun slobodnog testosterona <a href="http://www.pctag.uk/testosterone-calculator/">http://www.pctag.uk/testosterone-calculator/</a>
<b>SHBG</b> (globulin koji veže spolne hormone)	Granično nizak ukupni testosteron.	Granično visok ukupni testosteron.	Ukupni testosteron je prvi test u obradi hipogonadizma kod muškaraca.
<b>Estradiol (E2)</b>	Nije indicirano određivati u rutinskoj kliničkoj praksi. Kod sumnje na tumor nadbubrežne žlijezde koji luči estrogene i kod kliničkih znakova feminizacije poput ginekomastije.	Obrada primarne ovarijske insuficijencije ili neplodnosti.  Praćenje bolesnica na terapiji inhibitorom aromataze. Kod sumnje na tumor koji luči estrogene.	Nije indicirano za praćenje pacijenta na terapiji testosteronom ili obrade muškaraca s osteoporozom. Nije indicirano za praćenje pacijenta na terapiji estrogenima. Ne određuje se radi potvrđivanja menopauze.
<b>Progesteron</b>	Nije indicirano.	Obrada neplodnosti. Dokazivanje ovulacije u tom ciklusu.	Ne određuje se radi potvrđivanja menopauze.  Za dokazivanje ovulacije određuje se 21 dan ciklusa ili u sredini lutealne faze.

TEST	INDIKACIJA		NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
	Muškarci	Žene		
<b>LH</b> (luteinizirajući hormon)	Obrada hipogonadizma.	Obrada hipogonadizma.  Obrada neplodnosti.  Predviđanje ovulacije.	Ne određuje se radi potvrđivanja menopauze.	Uglavnom se određuje istovremeno s testosteronom kod muškaraca ili estradiolom kod žena.
<b>FSH</b> (hormon stimulacije folikula)	Obrada hipogonadizma.  Obrada oligo/azoospermije.	Obrada hipogonadizma.	LH/FSH omjer se ne preporučuje koristiti kao kriterij za dijagnozu PCOS.  Ne određuje se radi potvrđivanja menopauze.	Uglavnom se određuje istovremeno s testosteronom kod muškaraca ili E2 kod žena.
<b>Androstendion</b>	Ne određuje se rutinski.  Može biti koristan u praćenju liječenja pacijenta s KAH-om.	Ne određuje se rutinski, može se određivati u drugoj liniji obrade kod sumnje na PCOS.  Može biti koristan u praćenju liječenja pacijentica s KAH-om.	Nije ga indicirano određivati u obradi hipogonadizma kod muškaraca.	
<b>DHEA-S</b> (dehidroepiandrosteron-sulfat)	Ne određuje se rutinski.  U obradi tumora nadbubrežne žlijezde (NŽ) kod sumnje na karcinom.	Obrada PCOS.  U obradi tumora NŽ kod kliničkih simptoma hiperandrogenemije ili sumnje na karcinom kore nadbubrežne žlijezde.	Nije ga korisno određivati u obradi hipogonadizma kod muškaraca.	
<b>17-OHP</b> (17-hidroksi-progesteron)	Ne određuje se rutinski.	Postavljanje dijagnoze KAH u obradi hirsutizma.  Praćenje liječenja KAH.		

TEST	INDIKACIJA		NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
	Muškarci	Žene		
<b>Prolaktin</b>	Obrada neplodnosti/hipogonadizma/amenoreje.  Obrada galaktoreje.  Obrada tumora hipofize.  Praćenje liječenja prolaktinoma.		Nije ga indicirano određivati kod trudnica i tijekom dojenja.  Nije indicirano raditi dinamičko testiranje prolaktina (dovoljno je jedno mjerenje učinjeno na ispravan način).	Određuje se između 8 i 10 sati ujutro, barem dva sata nakon buđenja, uz prethodno mirovanje od 30 minuta.

## 1.2.2. KALCIJ I KOŠTANI METABOLIZAM

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
<b>25- hidroksivitamin D 25 (OH)D</b>	Procjena nutritivnog statusa vitamina D, kada je klinički značajno dokazati nedostatak vitamina D (samo na preporuku specijaliste).	Nije indicirano u obradi hiperkalcemije osim ako ne postoji klinička sumnja na predoziranje vitaminom D.  Ne preporučuje se rutinski određivati vitamin D s ciljem probira za njegov nedostatak.	Ne preporučuje se rutinsko određivanje vitamina D tijekom uzimanja preparata vitamina D.
<b>1,25 dihidroksi vitamin D 1,25 (OH)2D</b>	Obrada hiperkalcemije sa sniženim PTH.	Nije indicirano za procjenu nutritivnog statusa vitamina D.  Ne koristi se u praćenju liječenja kalcitriolom.	
<b>Paratiroidni hormon (PTH)</b>	Obrada hiper ili hipokalcemije.  Praćenje liječenja mineralnih i koštanih poremećaja u kroničnoj bubrežnoj bolesti.		

## 1.2.3. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
<b>Renin</b>	Obrada sekundarne hipertenzije (PA, stenoza renalnih arterija).  Za monitoriranje KAH i nadomjesne terapije mineralokortikoidima u Addisonovoj bolesti.		
<b>Kortizol serum/ plazma</b>	Sumnja na Cushingov sindrom i adrenalnu insuficijenciju.	Nije koristan u obradi nespecifičnog umora, letargije i debljine osim ako nisu popraćeni i drugim znacima koji upućuju na Addisonovu bolest ili Cushingov sindrom.	Određivanje jutarnjeg kortizola koristi se isključivo kod sumnje na adrenalnu insuficijenciju (uzorak se uzima između 7 i 10 sati ujutro ili unutar 3 sata od buđenja).  Kod sumnje na Cushingov sindrom kortizol se mjeri u ponoć.
<b>Kortizol u slini</b>	Samo za obradu Cushingovog sindroma.		Ne savjetuje se određivati kod pacijenata koji se liječe kortikosteroidima.
<b>ACTH (adrenokortikotropin)</b>	Razlikovanje primarne i sekundarne adrenalne insuficijencije. Razlikovanje ACTH ovisnog (adenom hipofize, ektopično lučenje) i ACTH neovisnog (tumor/ hiperplazija NŽ) Cushingovog sindroma. Za dijagnozu KAH-a.		
<b>24h urin: metanefrin, normetanefrin</b>	Sumnja na feokromocitom ili paragangliom.	Zbog slabe osjetljivosti testa, kod sumnje na feokromocitom se ne preporučuje određivati VMA, krajnji metabolit epinefrina i norepinefrina.  Ne koristiti ga kao test u obradi psihijatrijskih pacijenata.	Ovaj test podložan je lažno pozitivnim rezultatima zbog utjecaja stresa, određene hrane i niza lijekova.
<b>Aldosteron</b>	Obrada sekundarne hipertenzije: PA, stenoza renalnih arterija.	Nije indicirano u obradi sinkope ili hipotenzije.	Niz fizioloških stanja i lijekova mogu utjecati na rezultat testa.

## 1.2.4. ŠTITNJAČA

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
<b>TSH</b> (tireotropin)	Obrada i sumnja na hipotireozu ili hipertireozu.  Za praćenje pacijenata na nadomjesnoj terapiji hormonima štitnjače i tireostaticima.	Ne preporučuje se raditi probir na hipo/ hipertireozu u hospitaliziranih pacijenata ili tijekom akutne bolesti, osim ako postoji sumnja da je hipo/hipertireoza uzrok kliničkih simptoma.	TSH se može ponoviti nakon 6-12 tjedana od promjene terapije. Kada se razina TSH ustalila, dovoljne su kontrole jedanput godišnje, a ranije u slučaju promjene kliničke slike.  Tijekom trudnoće kontrola TSH se može raditi i češće u prvih 20 tjedana (svakih 4-6 tjedana).
<b>fT4</b> (slobodni tiroksin)	Za potvrdu dijagnoze hipo/hipertireoze.  Za procjenu težine hipertireoze i praćenje liječenja hipertireoze.  Za praćenje nadomjesnog liječenja levotiroksinom u pacijenata sa sekundarnom hipotireozom.	Nije indicirano u inicijalnom testiranju kod sumnje na poremećaj rada štitnjače, osim ako ne postoji sumnja na bolest hipofize.	
<b>fT3</b> (slobodni trijodtironin)	Samo u slučajevima kliničke sumnje na hipertireozu, kada je TSH suprimiran, a fT4 nije povišen	Nije ga indicirano određivati u inicijalnom testiranju kod sumnje na poremećaj rada štitnjače.	
<b>AntiTPO</b> (antitijela na tireoidnu peroksidazu)	Dijagnoza Hashimotovog tireoiditisa u obradi primarne hipotireoze.	Nije indicirano ponavljati pretragu!	
<b>Tg/Anti Tg</b> (tireoglobulin/ antitijela na tireoglobulin)	Koristi se kao tumorski marker u pacijenata koji su prethodno liječeni zbog papilarnog ili folikularnog karcinoma štitnjače.	Određivanje Tg nije indicirano u pacijenata s intaktnom štitnjačom. Određivanje Anti Tg nije indicirano kod sumnje na autoimunu bolest štitnjače.	Tg se mora određivati istodobno s anti Tg jer prisustvo anti Tg čini Tg rezultate nepouzdanim.
<b>TRAb</b> (antitijela na TSH receptor)	Za dijagnozu Gravesove bolesti.  Ponekad se može koristiti za razlikovanje Gravesove bolesti od drugih uzroka hipertireoze.		Ne zamjenjuje scintigrafiju jodom kao zlatni standard u obradi hipertireoze, ali je lakše dostupan i služi kao dio prognostičkih alata.

## 1.2.5. RAST

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
<b>GH</b> (hormon rasta)	Za dijagnozu akromegalije u dinamičkom testu (OGTT) ili za procjenu odgovora na terapiju.  U dinamičkim testovima za procjenu nedostatka GH.	Nije indicirano nasumce određivati GH u obradi akromegalije ili manjka hormona rasta.	
<b>IGF-1</b> (inzulinu sličan faktor rasta 1)	Kod sumnje na akromegaliju ili manjak hormona rasta.  U praćenju odgovora na terapiju (medikamentnu ili kiruršku) kod akromegalije.  U praćenju pacijenata koji primaju rekombinantni GH.	Ne određuje se ako pacijent nema karakteristične simptome akromegalije ili hipopituitarizma.	

## 1.2.6. METABOLIZAM GLUKOZE

TEST	INDIKACIJA	NIJE INDIKACIJA	NAPOMENE
Inzulin	Obrada spontanih hipoglikemija. Uzorak se mora uzeti za vrijeme hipoglikemije.	Ne određuje se u bolesnika na terapiji inzulinom. Ne koristi se u obradi oštećene tolerancije glukoze ili dokazivanja inzulinske rezistencije. Ne određivati ga u testovima opterećenja glukozom.	U obradi hipoglikemija uzorak se mora uzeti za vrijeme hipoglikemije i zamrznuti što je prije moguće.
C peptid	Obrada hipoglikemija.		Može se koristiti za razlikovanje pojedinih tipova dijabetesa. Klirens C peptida je smanjen u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega.

## LITERATURA

**BCGuidelines.ca:** *Hormone Testing – Indications and Appropriate Use: Appendix A* (2016).

**Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J.** *Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update.* 2021 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine.

**Colao A, Scaroni C, Mezösi E, Saiegh L, Puig-Domingo M, Marques P, Deutschbein T.** *ESE Recommendation on CRH Shortage: scope of the problem and how to address it.* 12/01/2024

*Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A Guideline Update.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 December ;9(12): 847–875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

*Endocrinology Handbook*, Imperial Centre for Endocrinology, Imperial College Healthcare NHS Charing Cross, Hammersmith and St. Mary's Hospitals Updated: April 2016.

**Ergin AB, Kennedy AL, Gupta MK, Hamrahian AH.** *The Cleveland Clinic Manual of Dynamic Endocrine Testing.* Springer 2015.

**Fenske W, Christ-Crain M et al.** *A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus* N Engl J Med 2018;379:428-39.

**Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Colón-Franco JM, Findling JW.** *New Cutoffs for the Biochemical Diagnosis of Adrenal Insufficiency after ACTH Stimulation using Specific Cortisol Assays.* J Endocr Soc. 2021 Feb 18;5(4):bvab022. doi: 10.1210/jendso/bvab022. PMID: 33768189; PMCID: PMC7975762.

**Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, Lteif AN, Natt N, Murad MH.** *ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis.* J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):427-34. doi: 10.1210/jc.2015-1700. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26649617.

<https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>









**Hrvatsko društvo  
za endokrinologiju  
i dijabetologiju HLZ**



**Hrvatsko  
dijabetološko  
društvo**



**sekcija  
mladih  
endokrinologa**