
Tijana Lalić, B. Trbojević*, D. Salemović**, B. Beleslin*,
M. Stojković*, M. Stojanović*, S. Savić*, T. Nišić*, J. Ćirić*,
M. Žarković*

HIV INFEKCIJA I KUŠINGOVA BOLEST

APSTRAKT: Uvod: Osobe sa AIDS-om mogu da imaju disfunkciju osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrezi. U vezi sa HIV infekcijom najčešće se pominje jatrogeni Kušingov sindrom ili Pseudokušingov sindrom. Do sada su opisana samo dva slučaja Kušingove bolesti kod HIV-om zaraženih osoba.

Prikaz slučaja: Četrdesetsedmogodišnjoj pacijentkinji, nakon jedanaest godina HIV inficiranosti i godinu dana od uvođenja HAART, dijagnostikovana je Kušingova bolest na osnovu kušingoidnog izgleda, odsustva supresije kortizola u skriningu, povišenog ACTH i tumora hipofize. Operisana je transfenoidalno a patohistološki nalaz odgovarao je bazofilnom adenomu. Nakon operacije kratko na supstituciji hidrokortizonom, generalno se dobro osećala uz redovnu ART. Posle četiri godine ponovo lako modričenje, crvenilo lica, masna koža s.a aknama, dobitak u težini, neravnomerna raspodela masnog tkiva stomaka, preznojavanje, neredovni ciklusi i skokovi pritiska. Nije bilo rest/recidiva tumora na kontrolnim MR hipofize. U početku povišen ACTH uz uredan kortizol u dnevnom profilu, da bi kasnije odsustvo supresije kortizola posle 4mg (LDST) i 8mg (HDST) deksametazona, uz održavanje višeg ACTH, ukazalo na klinički i laboratorijski recidiv, zbog čega je uveden ketokonazol. Uprkos povećanju doze ketokonazola, održavaju se blago viši jutarnji kortizol i ACTH i perzistiraju simptomi Kušingovog sindroma.

Zaključak: Istovremeno postojanje dva entiteta može da dovede do preklapanja metaboličko-fenotipskih karakteristika i njihovog međusobnog uticaja i/ili sinergizma.

* Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, 11000 Beograd, Dr Subotića 13 E-mail: tijana_lalic@yahoo.com.

** Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd.

UVOD

Krajem 2011. g. 34 miliona ljudi u svetu bilo je zaraženo HIV infekcijom, registrovano je oko 2,7 miliona novih infekcija, a u 2007. g. 2 miliona je umrlo od AIDS-a. Procenjeno je da 0,8% odraslih, između 15 i 49 godina, širom sveta živi sa HIV infekcijom, uprkos epidemiološkim razlikama među državama i regionima. Osobe sa Sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS), uzrokovanim infekcijom virusom humane imunodeficijencije tip 1 (HIV1), imaju izrazitu imunosupresiju, naročito prirodnog i T pomažućim ćelijama posredovanog imuniteta. Istovremeno, mogu da imaju disfunkciju mnogih organa i sistema organa, uključujući osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrezi (HHA). Tokom poslednjih 20 godina mnogi radovi su izneli dokaze o uticaju HIV infekcije na HHA osovinu i njena ciljna tkiva. U HIV zaraženih osoba može da nastane adrenalitis, adrenalna insuficijencija, glukokortikoidna rezistencija zavisna od afiniteta GR, modulacija metabolizma glukokortikoida, sindrom insulinske rezistencije i lipodistrofije udružen sa AIDS-om.

Pojam „Kušingov sindrom“ u vezi sa HIV infekcijom najčešće se pominje kao jatrogeni Kušingov sindrom ili pseudokušingov sindrom. Kod HIV inficiranih pacijenata često se razvijaju maligniteti, limfom i Kapoši sarkom. Centralno mesto u terapiji ovih malignih bolesti imaju glukokortikoidi. Koriste se i za lečenje nefropatije i tuberkuloze udružene sa AIDS-om i kao dodatak antiretrovirusnoj terapiji (ART). Neki lekovi koji utiču na metabolizam glukokortikoida doprinose nastanku jatrogenog Kušingovog sindroma.

Kombinacija tri različita tipa antiretrovirusnih lekova, nukleozidnih (NRTI) i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI) i nepeptidnih inhibitora virusnih proteaza, označava se kao visokoaktivna antiretrovirusna terapija (HAART). Pored poboljšanja kliničkog toka i produženja života pacijenta, dugotrajna primena dovela je do razvoja novih komorbiditeta i komplikacija. Među najznačajnijim je sindrom insulinske rezistencije i lipodistrofije udružen sa AIDS-om (ARIRLS). Ova stečena lipodistrofija najviše podseća na Kušingov sindrom.

Gubitak cirkadijalnog ritma, normalne negativne sprege HHA osovine i hronična hiperkortizolemija ukazuju na endogeni Kušingov sindrom. Najčešći uzrok u 60 do 80% svih slučajeva predstavlja Kušingova bolest, ACTH zavisni oblik Kušingovog sindroma, obično uzrokovan monoklonskim kortikotrofnim adenomom. Prema izveštaju Američke agencije za hranu i lekove (FDA) iz 2013. g. o učestalosti ACTH zavisnog Kušingovog sindroma, među HIV pacijentima od 37390 osoba 2 (0,01%) imaju Kušingovu bolest. Mada se puna forma klasične kliničke slike ovog sindroma retko viđa danas neke od odlika su očigledne. Međutim, istovremeno postojanje dva entiteta može da dovede do preklapanja metaboličko-fenotipskih karakteristika i njihovog međusobnog uticaja i/ili sinergizma.

PRIKAZ SLUČAJA

Četrdesetsedmogodišnjoj pacijentkinji iz Beograda dijagnoza HIV infekcije postavljena je 1993. g., a od maja 2003. g. uvedena je HAART, indinavir (PI), stavudin (NRTI) i didanozin (NRTI). Posle tri meseca zaključeno je da navedenu terapiju podnosi bez izraženih nuzefekata. U novembru 2004. g, zbog pojave modrica, upućena endokrinologu koji je ustanovio kušingoidni aspekt pacijentkinje. Na osnovu odsustva supresije kortizola u prekonocnom deksazonskom testu, hiperkortizolemije sa povišenim ACTH, tumora hipofize sa incipijentnom supraselarnom i intrasfenoidnom propagacijom na MR pregledu postavljena je dijagnoza Kušingove bolesti. U januaru 2005. g. operisana transfenoidalnim putem, patohistološki nalaz odgovara bazofilnom adenomu hipofize u naslonu na sitan delić adenohipofize. Supstitucija hidrokortizonom mesec dana. U julu 2005. g. dobar odgovor kortizola u ACTH testu, uspostavljanje menstrualnih ciklusa posle 5 godina, kontrolna MR – nema znakova recidiva tumora, selarna regija samo u jednom delu ispunjena zapravo hipofiznim tkivom. Dobro se osećala uz redovnu ART do 2009. g. kada ponovo primećuje lako modričenje, uz crvenilo lica, masnu kožu sa aknama, dobitak u težini, neravnomernu raspodelu masnog tkiva stomaka, preznojavanje, neredovne cikluse i skokove pritiska. U laboratorijskim rezultatima povišen ACTH (156ng/l) uz uredan kortizol u profilu (569,3, 153,6 nmol/l), eritrocitemiju, leukocitozu, povećan ukupni LDL-holesterol i trigliceride bez porasta glikemije. U septembru 2010. g. bez recidiva na MR hipofize, blago viši ACTH bez porasta kortizola. U februaru 2011. g. gubitak menstruacije i povišen kortizol u profilu (1117,9, 674 nmol/l) uz uredan ACTH (17,5; 31,4 ng/l), niži FSH (3,3 IU/L), LH (2,1 IU/L) i HR (1,8 mIU/L) i lako povećan LTH (955,1, 678,1, 649,6 mIU/L). Odsustvo supresije kortizola posle 1mg deksametazona (744nmol/l) i u testovima posle 4mg (LDST) i 8mg (HDST) deksametazona uz održavanje višeg ACTH ukazalo je na klinički i laboratorijski recidiv bez tumora na MR hipofize, zbog čega je uveden ketokonazol. Tokom sledećih kontrola, uz povećanje doze ketokonazola, održavaju se blago viši jutarnji kortizol (778; 781; 1058nmol/l) i ACTH (22,1; 21,5; 20,3pmol/l). Na poslednjoj MR hipofize, u odnosu na prijem, u februaru 2012. g. bitno nepromenjen nalaz u odnosu na prethodne, najviše odgovara postoperativnim sekvelama. Terapija na prijemu abakavir/lamivudin (NRTI), efavirenz (NNRTI) i virumin, CD4+ limfociti oko 400, PCR negativna. Pušač.

Pacijentkinja je visoka, dobro razvijene OMG, centripetalna gojaznost, ITM 29,1kg/m² i obim struka 97cm, istanjenih nadlaktica, zaravnjenih gluteusa, okruglijeg, masnog lica, bez naduvenosti u predelu obraza, pletorična, buffalo hump, tanke, mramorizovane kože sa lividnobeličastim strijama na stomaku, butinama i aksilama, uredno hidrirana, fine velus dlake obraza, kosmatost brade i dekoltea, blagi egzoftalmus, velike, spuštene grudi, periferni raspored strija, lipodistrofija hipohondrijuma. Redukovano PMT, asimetričnog rasporeda. Nalaz na plućima uredan. Srčana akcija ritmična, frekvenca 60/min, tonovi jasni, šumova nema, TA 150/100mmHg, bez

ortostatske hipotenzije. Periferne pulsacije simetrične. Zadebljanje i crvenilo kože iznad metakarpofalangealnih zglobova bez otoka. U laboratorijskim analizama: eritrocitemija uz negativan zapaljenski sindrom, hiperinsulinemija bez poremećaja glikemije našte i u OGTT-u, povećan ukupni, LDL-holesterol i trigliceridi i lako povećana alkalna fosfataza, Narušen dnevni profil kortizola i povišen ACTH, uredna tiroidna i poremećaj gonadne funkcije. Nespurimovan kortizol posle 8mg deksame-tazona (614,7 nmol/l). U EKG blok desne grane, negativan T talas od V4-V6. Na RTG srca i pluća krupni, vaskularni hilusi, srčana silueta uvećana, aorta elongirana i kalcifikovana. Na ultrazvuku abdomena lagano uvećana jetra, aneurizma aorte u infrarenalnom segmentu, transverzalnog promera 42 mm, sa parijaetalnim trombom, širine cirkulišućeg lumena 22mm, na dužini od 53mm, sa propagacijom u levu ilijaku komunis, ostali nalaz nepromenjen.

DISKUSIJA

HIV-1 virus direktno i/ili indirektno, preko cirkulišućih citokina i medijatora zapaljenja, utiče na HHA osovinu. Prema različitim istraživanjima, u većine HIV pacijenata prisutan je normalan ili lako povišen kortizol u serumu i plazma ACTH i očuvan cirkadijalni ritam. Povećanje kortizola u serumu može da se nađe u ranim fazama i kod teško bolesnih pacijenata. Izlučivanje slobodnog kortizola u 24h urinu je povećano i zavisi od težine AIDS-a. Adrenokortikalna rezerva na osnovu standardnog ACTH testa je očuvana kod većine pacijenata, osim u uznapredovalim slučajevima. Slab odgovor ACTH na stimulaciju sa CRH prisutan je u terminalnim stadijumima i posledica je neravnomerne produkcije citokina. Kod pacijentkinje iz ovog prikaza, posle jedanaest godina HIV inficiranja i godinu dana od uvođenja HAART, odsustvo supresije kortizola u skriningu za autonomnu hipersekreciju pobudilo je sumnju na endogeni Kušingov sindrom. Povišen ACTH i tumor hipofize na MR usmerili su na Kušingovu bolest, a patohistološki nalaz bazofilnog adenoma postoperativno predstavljao je i definitivnu potvrdu. U Kušingovoj bolesti hipersekrecija ACTH je nasumična i epizodična i zbog toga uzrokuje hipersekreciju kortizola sa odsustvom normalnog cirkadijalnog ritma. Negativna povratna inhibicija ACTH fiziološkim nivoima kortizola je odsutna. Epizodična sekrecija ACTH i kortizola rezultira različitim plazma nivoima, koji nekada mogu da budu u granicama normalnih vrednosti. Zbog odsustva diurnalnih varijabilnosti plazma ACTH i kortizol ostaju povećani tokom dana i noći.

Kušingoidni aspekt pacijentkinje tada je više bio rezultat hronične hiperkortizolemije, ali postoji uticaj ART na ekstenzivnost fenotipskih promena u narednim godinama. Izbijanje modrica, spontano ili posle minimalnih trauma, što je pacijentkinja prvo primetila, jedna je od karakteristika koja upućuje na Kušingov sindrom najčešće. Hiperkortizolemija uzrokuje istanjenje kože sa odvajanjem i izloženošću

vaskularnih struktura u potkožnom tkivu. Koža naše pacijentkinje u celini je imala jednu modru prebojenost i skoro prozirnost. Ovim se objašnjava i pletora uz redukciju potkožnog masnog tkiva lica. Koža lica može da bude masna, sjajna, karakterističnog izgleda "facies lunata", s aknama i finim, nepigmentovanim, velus dlakama na obrazima i čelu. Crveno-ljubičaste lividne strije, prisutne kod naše pacijentkinje, skoro su patognomonične za Kušingov sindrom. Bio je prisutan hirzutizam, u vidu terminalnih pigmentovanih dlaka brade i grudi. Čak se i blagi egzoftalmus opisuje u ovih pacijenata. Kod naše pacijentkinje uočljiva je centripetalna gojaznost, istanjenje nadlaktica i zaravnjenost gluteusa, ali i lipodistrofija hipohondrijuma, sa neravnomernim i nepravilnim izgledom abdomena.

Pacijentkinja iz prikaza bila je na terapiji PI devet godina. Prvi slučaj redistribucije telesnih masti na terapiji antiretrovirusnim lekovima, uključujući PI, u medicinskoj literaturi opisan je 1997. g. Nakon toga nastalo je sve više izveštaja. Korišćena su različita imena da se opiše ovaj sindrom, pseudo-Kušing sindrom, sindrom redistribucije ili maldistribucije masnog tkiva, PI ili HIV udružen sindrom lipodistrofije. Danas je uobičajena upotreba naziva ARIRLS – sindrom insulinske rezistencije i lipodistrofije udružen s AIDS-om (AIDS – related insulin resistance and lipodystrophy syndrome – ARIRLS). Postoji karakteristična redistribucija masnog tkiva, gubitak potkožnog masnog tkiva lica (usukani obrazi), perifernih delova tela, naročito ekstremiteta i gluteusa – lipohipotrofija i istovremeno nagomilavanje masnog tkiva vrata (dupla brada), dorzocervikalno (buffalo hump), u gornjem delu grudnog koša i visceralno – lipohipertrofija. Gubitak perifernog masnog tkiva je više suptilan kod žena, u poređenju sa muškarcima, a glavni problem je trunkalna gojaznost. Sličan raspored masnog tkiva sa strijama, zbog potkožnog defekta, još očiglednije je prisutan u varijantama jatrogenog Kušingovog sindroma. Naime, za lečenje maligniteta i oportunističkih infekcija kod HIV pacijenata koriste se glukokortikoidi, na čiji metabolizam deluju neki od ART lekova. Proteazni inhibitori, koji inhibiraju aktivnost virusom-encodiranih proteaza, deluju inhibitorno i na jedan od (CYP) enzima citohrom P450, CYP3A4 koji je neophodan za inaktivaciju glukokortikoida. Ritonavir je najjači supresor CYP3A4-posredovane 6 β hidroksilacije steroida, indinavir i nelfinavir su umereni supresori, a najslabiji je saquinavir. Opisani su slučajevi kompletno ispoljenog Kušingovog sindroma kod pacijenata koji su inhalatorno koristili sintetski flutikazon i ritonavir, zbog ekstremnog smanjenja metaboličkog klirensa. Zabeleženi su i slučajevi jatrogenog Kušing sindroma kod primene megesterol-acetata, derivat progesterona, koji ima glukokortikoidnu aktivnost a koristi se za stimulaciju apetita i povećanje težine u kahektičnih pacijenata sa mogućom adrenalnom insuficijencijom kao posledicom ukidanja. Pacijenti sa ARIRLS mogu da izgledaju mišićavo, sa izraženim površinskim venama. I naša pacijentkinja je bila dobro razvijene osteomuskularne građe. Postoji uvećanje dojki kod žena i muškaraca, kao kod

pacijentkinje iz ovog prikaza. Nije poznato da li je uslovljeno uvećanjem žlezdanog ili akumulacijom masnog tkiva, odnosno oba. U principu su dobrog opšteg stanja, sa retkim oportunističkim infekcijama, nasuprot vrlo narušenom kvalitetu života i češćim infekcijama u endogenom hiperkorticizmu. Mogu da imaju poremećaj menstrualnih ciklusa, dok akantozna i druge karakteristike lipodistrofija nisu opisane. Međutim, amenoreja naše pacijentkinje pre je bila rezultat hipogonadotropnog hipogonadizma u endogenom Kušingovom sindromu, koji je reverzibilan, s obzirom na to da je nakon operacije adenoma hipofize i smanjenja kortizolemije došlo do ponovnog menstruiranja. Ali kasniji gubitak menstruacije možda se može shvatiti kao kombinacija uticaja ART terapije i perzistiranja kortizolemije. Jedna vrlo upadljiva karakteristika Kušingovog sindroma je hipertenzija koja se javlja u i do 75% slučajeva. Hipertenzija zajedno sa metaboličkim efektima doprinosi da kardiovaskularni događaji budu najčešći uzrok mortaliteta nelečenih pacijenata. Dugogodišnja hipertenzija naše pacijentkinje može da se smatra glavnim uzrokom kardiomiopatije i aneurizme i tako predstavlja dodatnu opasnost ako se ne prati. Glukokortikoidima indukovana osteoporoza može da uzrokuje prelome kostiju sa značajnim remećenjem kvaliteta života. Međutim, naša pacijentkinja nije imala smanjenje koštane gustine ni značajnu miopatiju.

Od metaboličkih efekata naša pacijentkinja je imala visok stepen insulinske rezistencije bez poremećaja glukoze tolerancije, povećanje ukupnog i „lošeg” holesterola sa nižim HDL holesterolom i povećanim trigliceridima. Nivo hiperholesterolemije je odgovarajući za lečenje statinima s obzirom na visok rizik za kardiovaskularne događaje. Insulinska rezistencija/dislipidemija je treća glavna karakteristika ARIRLS, pored lipohipotrofije i lipohipertrofije. Dislipidemija se odlikuje hipertrigliceridemijom, hiperholesterolemijom i sniženim vrednostima HDL holesterola. Između 50 i 70% pacijenata lečenih PI imaju dislipidemiju, a ritonavir povećava rizik od 8 puta za trigliceride, do 20 puta za holesterol. Pre uvođenja PI u terapiju, dislipidemija se odlikovala smanjenjem ukupnog, HDL i LDL holesterola i povećanjem triglicerida. Prevalencija hiperglikemije kreće se od 0 do 20% na terapiji sa PI. Oštećena tolerancija glukoze prisutna je u 62% slučajeva, a primećen je i porast nivoa glikemije naše nakon započinjanja terapije PI. U jednom radu se navodi da je 11 od 14 pacijenata sa ovim sindromom imalo dijabetes, u poređenju sa 4 od 20 osoba koje su lečene PI u okviru HAART i 14% pacijenata sa hiperglikemijom na terapiji NRTI. Opisan je porast baznog i postprandijalnog insulina i C péptida u ovom sindromu, sa i bez terapije PI. Postoji veća prevalenca IR na terapiji PI u odnosu na NRTI. Intolerancija glukoze, hiperinsulinemija i IR mogu da budu rana manifestacija sindroma na terapiji PI. Nasuprot svemu, u endogenom Kušingovom sindromu insulinska rezistencija i hiperinsulinemija sa intolerancijom glukoze postoje u 20 do 30% slučajeva, a manifestni DM u čak 30 do 40% slučajeva. Postoji povećanje holesterola i triglicerida i različit uticaj na HDL holesterol.

Transfenoidalna parcijalna hipofizektomija, sa ciljem uklanjanja adenoma i očuvanjem intaktne preostale pituitarne funkcije, predstavlja tretman izbora za lečenje Kušingove bolesti. Stopa izlečenja je 80 do 90% za mikroadenome i 50% za makroadenome, u najboljim centrima. Recidiv Kušingove bolesti javlja se u oko 25% transfenoidalno operisanih slučajeva. Mogućnost ponavljanja neurohirurške intervencije nameće se kao inicijalna opcija. Kliničko poboljšanje nakon operacije adenoma hipofize i uredna funkcija HHA osovine u testiranju nekoliko meseci kasnije isključili su perzistentnu hiperkortizolemiju i postojanje eventualnog rezidualnog tumora naše pacijentkinje. U narednim godinama postoji ponovo javljanja simptoma i znakova Kušingovog sindroma uz normalne / povišene vrednosti ACTH i prvo uredan, zatim narušen profil kortizola bez recidiva tumora na MR hipofize praćeno od strane istog neurohirurga. Kada je supresionim testovima dokazano prisustvo hiperkortizolemije, trebalo je doneti odluku o daljem tretmanu. Pošto nije bilo dokaza o recidivu tumora na MR hipofize, mogućnost reoperacije i zračna terapija nisu razmatrani. Ketokonazol, inhibitor steroidogeneze, jeste dostupan, dobro se podnosi i predstavljao je razuman izbor u situaciji ne tako velike kortizolemije. Ostala medikamentna terapija, somatostatinski analozi, dopaminergički agonisti i mitotan koriste se u patološkim stanjima za koja se smatra da će imati presudnu korist. Možda bi se to što su vrednosti ACTH nekad bile normalne, nekad blago više, a kortizol uredan, pre moglo objasniti uticajem HIV infekcije na HHA osovinu i ART. Ponovljena snimanja hipofize MR ukazivala su na odsustvo recidiva tumora. U takvom slučaju manje verovatno bi se moglo misliti o cikličnom Kušingovom sindromu. Nije se lečila od depresije i negirala je abuzus alkohola da bi se razmatrala mogućnost pseudo-Kušingovog sindroma. Perzistiranje kliničke simptomatologije, koja je takođe pod uticajem ART, održavanje hiperkortizolemije, mada ne ekstremne, i gubitak dnevnog ritma na terapiji ketokonazolom nameće traganje za daljim rešenjem. U obzir dolaze radikalna hipofizektomija ili bilateralna adrenalektomija ukoliko bi komorbiditeti (hipertenzivna kardiomiopatija, abdominalna aneurizma) dozvolili. U slučaju bilateralne adrenalektomije postoji najveći rizik od razvoja Nelsonovog sindroma, što nije zanemarljivo. Najverovatnija je neurohirurška reintervencija savremenijim radiohirurškim metodima, kao što je primena gama noža (GammaKnife).

ZAKLJUČAK

HIV infekcija i Kušingov sindrom predstavljaju dva kompleksna entiteta "per se". Istovremeno postojanje kod jedne iste osobe predstavlja dodatni izazov za razumevanje svih kliničko-biohemijskih karakteristika, zbog mogućeg preklapanja i/ili sinergizma, i u tom smislu adekvatnog lečenja. Ovakvi pacijenti zahtevaju multidisciplinarni pristup i saradnju lekara više specijalnosti, infektologa, endokrinologa,

radiologa i neurohirurga. U cilju što boljeg kvaliteta života, procenom odnosa koristi i rizika, treba izabrati među dostupnim terapijskim tretmanima.

Skraćenice:

- 1) HIV – Human Immunodeficiency Virus (virus humane imunodeficijencije)
- 2) AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome (sindrom stečene imunodeficijencije)
- 3) HHA – Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina
- 4) GR – Glukokortikoidni Receptor
- 5) NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (nukleozidni reverzna transkriptaza inhibitori)
- 6) NNRTI – Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (ne-nukleozidni reverzna transkriptaza inhibitori)
- 7) PI – Proteasa Inhibitors (proteaza inhibitori)
- 8) ARIRLS – AIDS – Related Insulin Resistance and Lipodystrophy Syndrome (sindrom insulinske rezistencije i lipodistrofije udružen sa AIDS-om)
- 9) ACTH – Adrenokortikotropni hormon
- 10) MR – Magnetna rezonanca
- 11) FSH – Folikulostimulirajući hormon
- 12) LH – Luteinizirajući hormon
- 13) HR – Hormon rasta
- 14) LTH – Prolaktin
- 15) LDST – Low Dose Dexamethasone Test (niskodozni supresioni deksametazonski test)
- 16) HDST – High Dose Dexamethasone Test (visokodozni supresioni deksametazonski test)
- 17) PCR - Polymerase Chain Reaction (reakcija lančane polimeraze)
- 18) OMG - Osteomuskularne građe
- 19) OGTT - Oral Glucose Tolerance Test (Test oralnog opterećenja glukozom)
- 20) RTG - Rentgenografija
- 21) EKG - Elektrokardiografija
- 22) CRH - Corticotropin Releasing Hormon (hormon koji oslobađa ACTH)
- 23) CYP - Cytochrome (citohrom)

Prilog**Tabela 1. Krvna slika**

| | |
|------------------------|----------------------|
| Eritrociti 5,05 x106/l | Trombociti 198x103 |
| Hemoglobin 153 g/dl | Leukociti 7,43x109/l |
| Hematokrit 0,47 L/L | SE 12mm/h |
| MCV 93,4 fl | |

Tabela 2. Biohemija

| | | | | |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| glukoza 5 mmol/L | | | | |
| urea 5,2 mmol/L | uk. bilirubin 8,1µmol/L | holesterol 6,50mmol/L | sFe 11,9 µmol/L | Na 142 mmol/L |
| kreatinin 61 µmol/L | AST 16 U/L | HDL 0,87 mmol/L | UIBC 45 µmol/L | K 4,4 mmol/L |
| ac. urricum 310 µmol/L | ALT 11 U/L | LDL 4,52 mmol/L | TIBC 56,9 µmol/L | Cl 106 mmol/L |
| proteini 65 g/L | ALP 132 U/L | trigliceridi 2,45 mmol/L | satur. transferi-na 21 | Ca 2,26 mmol/L |
| albumin 38 g/L | gama GT 52 U/L | | feritin 2,24pg/L | PO ₄ 1,10 mmol/L |

Tabela 3. Test oralnog opterećenja glukozom

| | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|
| glikemije mmol/L | 4,0 | 6,6 | 8,4 | 8,6 | 6,4 |
| insulini mIU/l | 20,6 | 52,2 | 37,5 | 58,7 | 48,8 |

Tabela 4. Hormonski status

| | | | |
|---------------------------------------|----------------|--------------|---------------------------------|
| ACTH 21,4 pmol/l | FSH 35,4 IU/L | TSH 0,77 mIU | LTH 8 ^h 535,7 mIU/L |
| kortizol 8 ^h 784,2 nmol/l | LH 9,3 IU/L | FT4 12,8 ng | LTH 9 ^h 646,3 mIU/L |
| kortizol 20 ^h 560,5 nmol/l | SHBG45,6nmol/L | FT3 3,95 ng | LTH 10 ^h 433,3 mIU/L |
| kortizol 24 ^h 441,7 nmol/l | estradiol 172 | | |