

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JASNA GRAH

**POMEN DOLOČANJA 17-KETOSTEROIDOV V URINU PRI OTROCIH Z  
MOTNJAMI V DELOVANJU NADLEDVIČNE ŽLEZE**

**THE IMPORTANCE OF DETERMINING 17-KETOSTEROIDS IN URINE OF  
CHILDREN WITH A MALFUNCTIONING OF THE ADRENAL GLAND**

DIPLOMSKA NALOGA

VISOKOŠOLSKI STROKOVNI PROGRAM LABORATORIJSKE BIOMEDICINE

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem.

Meritve 17-ketosteroidov so opravili v Laboratoriju za analitiko hormonov in tumorskih markerjev na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Kliničnega centra v Ljubljani.

### **Zahvala**

Mentorju gospodu prof. dr. Jošku Osredkarju, mag. farm., spec. med. biokem. se iskreno zahvaljujem za mentorstvo, posredovanje strokovnega znanja in nasvete pri pisanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se tudi vsemu strokovnemu osebju Laboratorija za analitiko hormonov in tumorskih markerjev Kliničnega centra v Ljubljani za nudeno pomoč.

Posebna zahvala gre tudi mojim staršem in vsem, ki so mi kakorkoli pomagali pri nastajanju diplomske naloge.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem.

Ljubljana, september 2010

Predsednica komisije za zagovor: izr. prof. dr. Irena Mlinarič Raščan, mag. farm.

Član komisije za zagovor: doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.

<b>KAZALO VSEBINE</b>	
KAZALO PREGLEDNIC	V
KAZALO SLIK	VI
POVZETEK	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1. UVOD	1
1. 1. ENDOKRINI SISTEM .....	1
1. 2. NADLEDVIČNI ŽLEZI (GLANDULAE SUPRARENALES) .....	3
1. 3. OS HIPOTALAMUS–HIPOFIZA–NADLEDVIČNA ŽLEZA .....	4
1. 3. 1. Hipotalamus in hipofiza .....	4
1. 3. 2. Delovanje osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza.....	5
1. 4. METABOLIZEM ANDROGENOV .....	6
1. 4. 1. Sinteza androgenov v telesu .....	6
1. 4. 2. Katabolizem androgenov v telesu .....	7
1. 5. 17-KETOSTEROIDI .....	8
1. 5. 1. Definicija .....	8
1. 5. 2. Nomenklatura .....	9
1. 6. BOLEZNI SKORJE NADLEDVIČNE ŽLEZE.....	10
1. 6. 1. Čezmerno nastajanje glukokortikoidov .....	10
1. 6. 1. 1. Cushingov sindrom.....	10
Definicija .....	10
Etiologija .....	10
Klinična slika.....	10
Diagnostika.....	12
1. 6. 2. Odpoved skorje nadledvičnih žlez.....	12
1. 6. 2. 1. Kronična odpoved skorje nadledvične žleze .....	12
1. 6. 2. 1. 1. Primarna kronična adrenokortikalna insuficienca oz. Addisonova bolezen.....	13
1. 6. 2. 2. Akutna odpoved skorje nadledvične žleze .....	14
1. 6. 2. 2. 1. Addisonova kriza (akutna nadledvična insuficienca).....	14
1. 6. 3. Čezmerno izločanje androgenov .....	15
1. 6. 3. 1. Adrenogenitalni sindrom .....	15

---

1. 6. 3. 1. 1. Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH).....	15
1. 6. 3. 1. 2. Virilizirajoči tumorji nadledvične žleze .....	16
1. 6. 3. 2. Funkcionalna androgenizacija (FA) .....	17
Definicija .....	17
Klinični znaki .....	17
2. NAMEN DELA .....	19
3. EKSPERIMENTALNI DEL .....	19
3. 1. OPIS SKUPINE PACIENTOV .....	19
3. 2. PODROČJA UPORABE DOLOČANJA 17-KS V URINU .....	19
3. 3. METODE ZA DOLOČANJE 17-KETOSTEROIDOV V URINU .....	19
3. 3. 1. Modificirana Zimmermannova metoda .....	19
3. 3. 1. 1. Princip metode .....	19
3. 3. 1. 2. Oprema .....	20
3. 3. 1. 3. Materiali .....	21
3. 3. 1. 4. Priprava reagentov .....	21
3. 3. 1. 5. Postopek .....	22
3. 3. 1. 6. Izračun .....	24
3. 3. 1. 7. Orientacijske referenčne vrednosti .....	24
3. 3. 1. 8. Kalibracija .....	24
4. REZULTATI .....	25
4. 1. PREGLEDNICE .....	25
4. 2. IZRAČUNI .....	38
4. 2. 1. Primerjava Addisonove bolezni in Cushingovega sindroma.....	38
4. 2. 2. Primerjava Addisonove bolezni in hirsutizma.....	39
4. 2. 3. Primerjava Cushingovega sindroma in hirsutizma.....	40
4. 2. 4. Statistični podatki Addisonove bolezni .....	42
4. 2. 5. Statistični podatki Cushingovega sindroma .....	42
4. 2. 6. Statistični podatki hirsutizma .....	42
5. RAZPRAVA .....	44
6. SKLEP .....	47
LITERATURA .....	48

**KAZALO PREGLEDNIC**

<b>Preglednica I:</b> Razvrstitev pomembnejših hormonov po zgradbi (6).....	2
<b>Preglednica II:</b> Shematičen prikaz dela.....	23
<b>Preglednica III:</b> Pacienti, starejši od 18 let.....	25
<b>Preglednica IV:</b> Statistični podatki preglednice III.....	33
<b>Preglednica V:</b> Pacienti, mlajši od 18 let.....	34
<b>Preglednica VI:</b> Statistični podatki preglednice V.....	34
<b>Preglednica VII:</b> Statistični podatki vseh pacientov (preglednica III in V skupaj).....	34
<b>Preglednica VIII:</b> Pacienti z diagnozami in prvimi vzorci.....	35
<b>Preglednica IX:</b> Statistični podatki preglednice VIII.....	38
<b>Preglednica X:</b> Referenčne vrednosti.....	43

## KAZALO SLIK

<b>Slika 1:</b> Nekateri od pomembnejših organov endokrinega sistema (1).....	1
<b>Slika 2:</b> (levo) Zgornja puščica prikazuje nadledvično žlezo, srednja ledvico in spodnja sečevod; (desno) zgradba nadledvične žleze (zgornja puščica prikazuje skorjo, spodnja pa sredico) (23, 24).....	3
<b>Slika 3:</b> Normalna histološka slika nadledvične žleze (2).....	3
<b>Slika 4:</b> Lega hipotalamusa in hipofize (1).....	4
<b>Slika 5:</b> Metabolizem androgenov (3).....	7
<b>Slika 6:</b> Številke predstavljajo ogljikove atome. Na 17. Mestu, ki je označeno z rdečo, se nahaja ketonska funkcionalna skupina pri 17-ks. Skelet sam predstavlja osnovno strukturo steroidov (20).....	8
<b>Slika 7:</b> Ketonska funkcionalna skupina (21).....	8
<b>Slika 8:</b> Strukturna formula androsterona (14).....	8
<b>Slika 9:</b> Strukturna formula etioholanolona (15).....	8
<b>Slika 10:</b> Strukturna formula dhea (13).....	8
<b>Slika 11:</b> Strukturna formula androstendiona (16).....	8
<b>Slika 12:</b> Strukturna formula estrona (17).....	9
<b>Slika 13:</b> Prikaz reakcije sinteze 17-keto steroida iz 17-ketogenega steroida (5).....	9
<b>Slika 14:</b> Klinični znaki cushingovega sindroma (22).....	11
<b>Slika 15:</b> Izgled roke ženske kavkaške rase z addisonovo boleznijo v primerjavi z zdravo roko kavkaške rase (26).....	13
<b>Slika 16:</b> Značilen izgled pacientke z hirsutizmom (28).....	17
<b>Slika 17:</b> Zgoraj desno je prikazan normalni jajčnik, spodaj desno pa policistični jajčnik (30).....	18
<b>Slika 18:</b> Zimmermannova reakcija (5).....	20
<b>Slika 19:</b> Aparatura schimadzu UV mini 1240 (36).....	20
<b>Slika 20:</b> Stresalnik za epruvete.....	20
<b>Slika 21:</b> Epruvete z obrusi in zamaški.....	21
<b>Slika 22:</b> Shematičen prikaz vodne (spodnji sloj) in eterne (zgornji sloj) faze.....	22

**POVZETEK**

17-ketosteroidi (17-KS) imajo ketonsko funkcionalno skupino na 17. mestu v svojem steroidnem skeletu in se tvorijo pri razgradnji androgenov in ostalih hormonov, ki se sproščajo iz skorje nadledvične žleze, testisov ali ovarijev. Ugotavljanje količine 17-KS je dober diagnostični pokazatelj pri določitvi bolezni, kot so Addisonova bolezen, Cushingov sindrom, funkcionalna androgenizacija, raznih tumorjev nadledvičnih žlez, ovarijev ter testisov. V literaturi lahko najdemo veliko člankov o prisotnosti 17-KS v urinu, ki pa so večinoma bili pojem raziskave v prejšnjih desetletjih, kar nakazuje na opuščanje te preiskave. Danes je smiselno uporabiti preiskavo 17-KS v urinu pri pacientih, katerim ne moremo odvzeti krvi, to so posebej otroci. Metoda, s katero smo določili proste 17-KS v dnevnem urinu, je modifikacija Zimmermannove metode. Določanje le-teh je bilo opravljeno v Laboratoriju za analitiko hormonov in tumorskih markerjev UKC v Ljubljani. Analiza se opravi ročno, torej ni avtomatiziranega sistema. Na koncu se izmerijo absorbance s spektrofotometrom in po formuli se izračuna koncentracija prostih 17-KS v dnevnem urinu. V raziskavo smo vključili 80 pacientov z diagnozami Addisonove bolezni, Cushingovega sindroma in hirsutizma. Podali smo statistične podatke o posamezni skupini in jih primerjali med seboj s statističnim t-testom dveh neodvisnih vzorcev. Pri Addisonovi bolezni smo dobili povprečno koncentracijo 17-KS v dnevnem urinu 7,61  $\mu\text{mol}/24$  ur, ki od povprečja normalnih vrednosti odstopa za 72 %. Pri Addisonovi bolezni smo dobili znižane vrednosti 17-KS pri 86,44 % pacientov, ostali so imeli normalne vrednosti. Pri Cushingovem sindromu smo dobili povprečno koncentracijo 17-KS v dnevnem urinu 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur, ki od povprečja normalnih vrednosti odstopa za 80 %. Vrednosti 17-KS v urinu so bile zvišane pri 70 % pacientov s Cushingom, ostali pacienti s to diagnozo so imeli normalne vrednosti. Pri hirsutizmu smo dobili povprečno vrednost 17-KS v dnevnem urinu 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur, ki od povprečja normalnih vrednosti odstopa za 98 %. Vrednosti 17-KS so bile zvišane pri 82 % pacientov, ostali so imeli normalne vrednosti. Iz vsega navedenega lahko zaključimo, da so v naši raziskavi pacienti s Cushingom imeli višje vrednosti 17-KS v urinu kot pri hirsutizmu, pri Addisonovi bolezni pa so se pojavile znižane vrednosti, ki so bile primerljive z vrednostmi iz ostalih člankov.

**ABSTRACT**

17-ketosteroids (17-KS) have a ketonic functional group at the 17th place on its own steroid skeleton and are produced from the degradation of androgens and other hormones that are released from the cortex of adrenal glands, testes and ovaries. The 17-KS can help us in determining the diagnosis of many diseases such as Addison's Disease, Cushing's Syndrome, Functional Hyperandrogenism, various tumors of the adrenal glands, ovaries and testes. In the literature one can find many articles on the 17-KS in a urine, which have been the concept of research in previous decades, suggesting the abandonment of this examination. Today it is reasonable to use the examination of the 17-KS in the urine on patients, who can not be deprived of blood, especially children. The method by which we determine the free 17-KS in 24 hour urine is the modification of the Zimmermann's method. Determination of these were done in the laboratory for analytics hormones and tumor markers of University Medical Centre Ljubljana. All work is done by hand, then there is no automated system. At the end absorbances are measured with a spectrophotometer and with the formula is calculated the concentration of free 17-KS in the 24-hour urine. In study 80 patients were included with diagnoses: Addison's disease, Cushing's Syndrome and Hirsutism. We have presented statistical information on each group and compared them with a statistical t-test of two independent samples. In Addison's Disease we obtained an average concentration of the 17-KS in the daily urine 7.61  $\mu\text{mol}/24$  hours that differ from the average normal values by 72%. In Addison's Disease we get the reduced value of the 17-KS in 86.44% of the patients, other had remained normal values. In Cushing's Syndrome we obtained an average concentration of the 17-KS in the daily urine 55.53  $\mu\text{mol}/24$  hours that differ from the average normal values by 80%. Values of the 17-KS in the urine were elevated in 70% of the patients with Cushingom Syndrome, other patients with this diagnosis had normal values. For Hirsutism we get an average value of the 17-KS in the daily urine 36.02  $\mu\text{mol}/24$  hours that from the average normal values differ by 98%. The 17-KS values were elevated in 82% of the patients, the rest had normal values. From the foregoing it can be concluded that in our study patients with Cushingom Sydrome had higher levels of the 17-KS in the urine, as in Hirsutism, but in Addison's Disease appeared reduced values, which were comparable with values in other articles.



## SEZNAM OKRAJŠAV

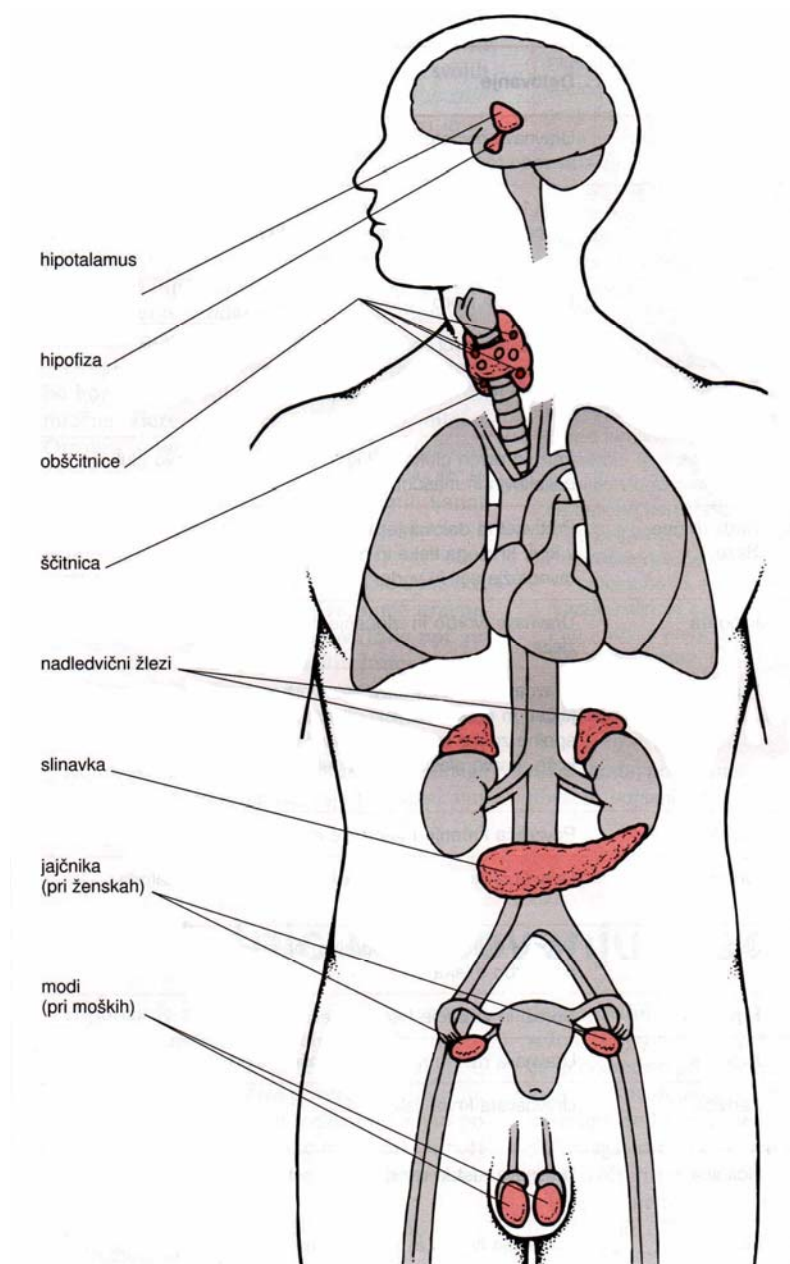
17-KS	17-ketosteroidi
ACTH	adrenokortikotropni hormon
ADH	antidiuretični hormon
CAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija
CRH	kortikotropin sproščajoči hormon
DHEA	dehidroepiandrosteron
DHEA-S	dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	dihidrotosteron
dU	dnevni urin (24-urni urin)
FA	funkcionalna androgenizacija
F <sub>exp</sub>	F eksperimentalno
FSH	folikle stimulirajoči hormon
F <sub>tab</sub>	F tabelarično
HCG	humani horionski gonadotropin
HPLC	tekočinska kromatografija visoke ločljivosti
KAH	kongenitalna adrenalna hiperplazija
LH	luteinizirajoči hormon
M	molarnost oz. molarna koncentracija
MSH	melanocyte stimulirajoči hormon
N-POMC	N-terminalni del POMC
POMC	proopiomelanokortin
t <sub>exp</sub>	t eksperimentalno
TSH	ščitnico stimulirajoči hormon
t <sub>tab</sub>	t tabelarično
UKC	univerzitetni klinični center
β-LPH	β-lipotropin

## 1. UVOD

### 1. 1. ENDOKRINI SISTEM

Organizem je sestavljen iz številnih celic, za katere je pomembno, da komunicirajo med seboj, da opravijo svojo nalogo. Komunicirajo s pomočjo dveh sistemov in eden izmed njih je endokrini sistem. Pomembno je poudariti, da je drug sistem za medcelično komuniciranje živčni sistem in da je tesno povezan z endokrinim sistemom (3).

Endokrini sistem sestavlja skupina organov (žlez z notranjim izločanjem) in nekateri organi, ki pripadajo drugim organskim sistemom (1, 9).



Slika 1: Nekateri od pomembnejših organov endokrinega sistema (1).

Tako žleze z notranjim izločanjem, ki jim pravimo endokrine žleze, kot tudi nekateri organi drugih organskih sistemov tvorijo hormone. Hormoni so kemični medcelični glasniki, ki uravnavajo delovanje sosednjih ali oddaljenih celic (6, 9).

Po kemijski zgradbi hormone delimo na:

- steroidne,
- aminokislinske inaminske,
- peptidne,
- proteinske (3).

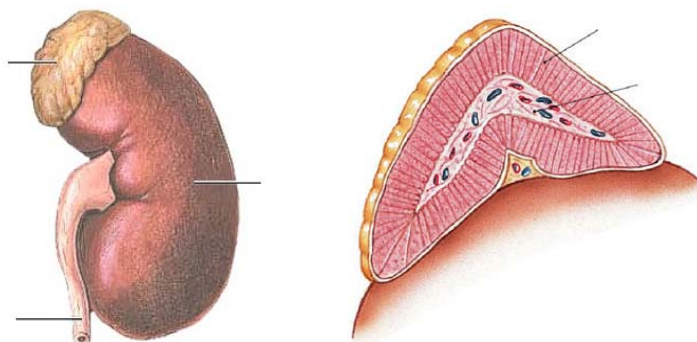
**Preglednica I: Razvrstitev pomembnejših hormonov po zgradbi (6).**

Steroidi	Aminokisliline/amini	Peptidi	Proteini
<b>Aldosteron</b>	<b>Adrenalin</b>	<b>ACTH</b>	<b>FSH</b>
<b>Kortizol</b>	<b>Noradrenalin</b>	<b>Angiotenzin</b>	<b>LH</b>
<b>Estradiol</b>	<b>Tiroksin</b>	<b>Kalcitonin</b>	<b>HCG</b>
<b>Progesteron</b>	<b>Trijodotironin</b>	<b>Holecistokinin</b>	<b>TSH</b>
<b>Testosteron</b>		<b>Eritropoetin</b>	<b>CRH</b>
<b>1,25 – (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>		<b>Gastrin</b>	
<b>Dehidroepiandrosteron</b>		<b>Rastni hormon</b>	
		<b>Insulin</b>	
		<b>Somatomedin</b>	
		<b>MSH</b>	
		<b>Oksitocin</b>	
		<b>Parathormon</b>	
		<b>Prolaktin</b>	
		<b>Somatostatin</b>	
		<b>ADH</b>	
		<b>Glukagon</b>	

ACTH = adrenokortikotropni hormon; MSH = melanocyte stimulirajoči hormon; ADH = antidiuretični hormon; FSH = folikle stimulirajoči hormon; LH = luteinizirajoči hormon; HCG = humani horionski gonadotropin; TSH = ščitnico stimulirajoči hormon; CRH = kortikotropin sproščajoči hormon.

## 1. 2. NADLEDVIČNI ŽLEZI (Glandulae suprarenales)

Nadledvični žlezi sta paren organ in ležita nad ledvicama, kar lahko razberemo že iz imena. Nadledvična žleza je sestavljena iz zunanje **skorje** (cortex) in iz notranje **sredice** (medulla). Nadledvično žlezo obdaja fibrozna ovojnica, ki ju pritrdi na prepono. Skoraj vso maso žleze zavzame skorja (približno 90 %), ostala masa pripada sredici (10 %) (6).

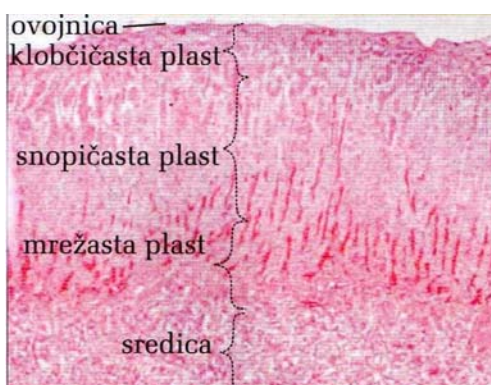


**Slika 2: (Levo) zgornja puščica prikazuje nadledvično žlezo, srednja ledvico in spodnja sečevod; (desno) zgradba nadledvične žleze (zgornja puščica prikazuje skorjo, spodnja pa sredico) (23, 24).**

Skorja nadledvične žleze je sestavljena iz treh plasti ali con:

- klobčičasta,
- snopičasta,
- mrežasta (2).

Sredica nadledvične žleze je iz kromafinih in iz ganglijskih celic (2).



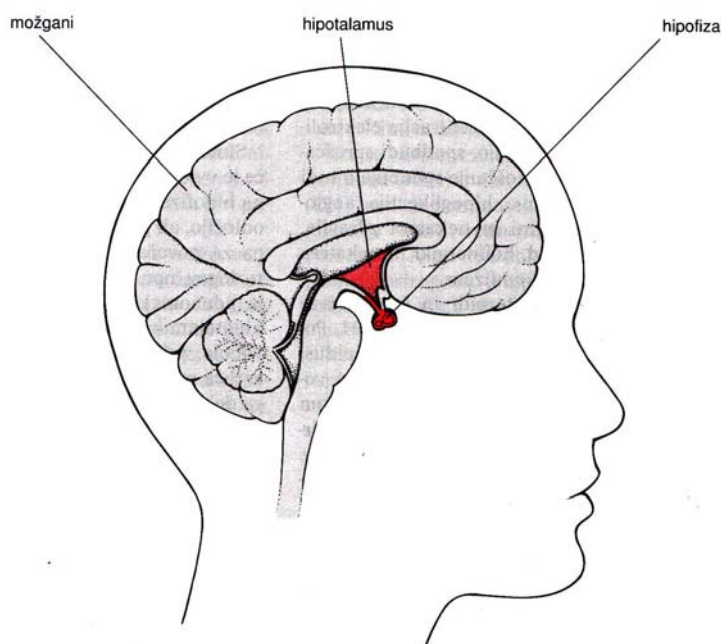
**Slika 3: Normalna histološka slika nadledvične žleze (2).**

V skorji se sintetizirajo steroidi. Klobčičasta plast je mesto, kjer nastajajo mineralokortikoidi. V snopičasti plasti nastajajo glukokortikoidi, v mrežasti pa spolni hormoni. Kromafine celice v sredici izločajo katecholamine in nekatere peptide (3, 9). Mineralokortikoidi skorje nadledvične žleze so steroidni hormoni, ki uravnavajo koncentracijo natrijevih in kalijevih ionov v krvni plazmi. Glavni mineralokortikoid je

**aldosteron**, ki deluje na ledvice. Pomembnejša glukokortikoida sta **kortizol** in kortikosteron. Kortizol uravnava koncentracijo glukoze v krvi, oba hormona pa vplivata na presnovo, delujeta kot protivnetna dejavnika, vplivata na rast in zmanjšujeta vpliv stresa na telo. Glukokortikoidi vzpodbujajo sintezo glukoze iz nesladkornih virov v jetrnih celicah. Spolni hormoni, ki jih izloča skorja nadledvične žleze, so **androgeni** in majhne količine ženskega hormona **estrogena**. Izločanje spolnih hormonov uravnava adrenokortikotropni hormon iz adenohipofize. Sredica nadledvične žleze izloča **adrenalin** in **noradrenalin**. Delovanje obeh hormonov je podobno delovanju simpatičnega živčnega sistema, le da je učinek hormonov dolgotrajnejši. Z izločanjem adrenalina in noradrenalina nadledvična žleza regulira odgovor organizma na stres (9).

### 1. 3. OS HIPOTALAMUS–HIPOFIZA–NADLEDVIČNA ŽLEZA

#### 1. 3. 1. Hipotalamus in hipofiza



Slika 4: Lega hipotalamusa in hipofize (1).

Hipotalamus je del centralnega živčnega sistema, ki ima lastnosti endokrine žleze. Tvori povezavo med živčnim in endokrinim sistemom, ki v visoko razvitih organizmih povezujeta in usklajujeta delovanje raznih organov, zagotavljata dinamično ravnovesje in stalnost notranjega celičnega okolja ter skrbita za rast, dozorevanje in reprodukcijo organizma. Neuroendokrine celice hipotalamusa se delijo na dve skupini:

- Aksoni velikih nevronov v hipotalamusu se končujejo v nevrohipofizi in sproščajo oksitocin in antidiuretični hormon.

- Majhni nevroni v hipotalamusu sintetizirajo in izločajo sproščujoče in zaviralne hormone, ki uravnavajo izločanje hormonov adenohipofize.

Hipotalamus in hipofiza sta funkcijsko in anatomsko med seboj tesno povezana.

Hipotalamus je pod nadzorom višjih možganskih centrov. Poglavitna funkcija hipotalamusa je nevroendokrino uravnavanje izločanja hipofiznih hormonov in prek njih tudi hormonov ostalih endokrinih žlez. Hipotalamus izloča številne hormone, kot so somatotropin sproščujoči hormon, somatostatin, **kortikotropin sproščujoči hormon**, tiotropin sproščujoči hormon, gonadotropine sproščujoči hormon itd., ki vplivajo na hipofizo in ta začne izločati hormone, ki vplivajo na ciljne žleze, ki pa potem spet izločajo hormone.

Hipofiza ali možganski privesek je sestavljena iz dveh delov, iz adenohipofize (sprednjega režnja) in nevrohipofize (zadnjega režnja). Vsak reženj izloča svoje hormone – adenohipofiza izloča rastni hormon, prolaktin, **ACTH in sorodne peptide**, tiotropin stimulirajoči hormon in gonadotropine. Nevrohipofiza izloča le dva hormona – antidiuretični hormon in oksitocin (6).

### ***1. 3. 2. Delovanje osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza***

Os hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza zajema skupek dogajanj, preko katerih telo odgovori na dražljaje. Dražljaj, ki povzroči, da se to dogajanje sproži, je najpogosteje stres, lahko pa to os sprožijo tudi drugi dejavniki, zaradi katerih nastanejo nekatere bolezni (npr. Cushingov sindrom). V hipotalamus se pošiljajo impulzi po živčnih poteh. Na sinapsah se pri tem sproščajo nevrottransmiterji. Ti sprožijo akcijski potencial na nevrosekrecijskih nevronih hipotalamusa. Nevrosekrecijski nevroni začnejo izločati hipotalamični hormon **CRH (kortikotropin sproščujoči hormon)** v portalni krvni obtok. CRH se izloča v dnevno-nočnem ritmu z najvišjimi vrednostmi v zgodnjih jutranjih urah ter najnižjimi pozno zvečer in ponoči. CRH spodbuja sintezo proopiomelanokortina (POMC) v kortikotropnih celicah adenohipofize. Iz POMC nastanejo z encimskim cepljenjem ACTH,  $\beta$ -LPH ( $\beta$ -lipotropin) in N-terminalni del POMC (N-POMC). Vsi trije peptidi se izločajo v krvni obtok. Koncentracije le-teh se zvišajo med stresom, insulinsko hipoglikemijo, pod vplivom CRH in pri Addisonovi bolezni, znižajo pa pod vplivom glukokortikoidov in po hipofizektomiji, pri kateri so tako nizke, da jih ne moremo določiti. Pri zdravem človeku zasledimo v krvnem obtoku le ACTH,  $\beta$ -lipotropin,  $\beta$ -endorfin in N-POMC. ACTH deluje na skorjo nadledvičnih žlez, tako da poveča pretok krvi, povzroči hipertrofijo, poveča

porabo askorbinske kisline in holesterola ter sintezo kortikosteroidov v celicah skorje nadledvičnih žlez. ACTH je pri človeku najzmožnejši spodbujevalec melanocitov in povzroča pigmentacijo kože. N-POMC potencira delovanje ACTH na steroidogenezo. N-POMC spodbuja sintezo DNA in razmnoževanje celic skorje nadledvične žleze. ACTH spodbuja skorjo nadledvičnih žlez k izločanju kortizola, ki po negativni povratni zanki zavira izločanje ACTH. Povišan plazemski ACTH zavira izločanje CRH v hipotalamusu. Izločanje ACTH spodbuja poleg CRH tudi vazopresin in adrenalin. Kortizol zavira izločanje CRH (6).

## 1. 4. METABOLIZEM ANDROGENOV

### 1. 4. 1. *Sinteza androgenov v telesu*

Kot smo že omenili, androgeni nastajajo v skorji nadledvičnih žlez, to pa ni edino mesto nastajanja androgenov, kajti nastajajo tudi v ovariju in testisu.

Androgeni so spojine z 19 ogljikovimi atomi v svoji strukturi. Vsem steroidnim hormonom je skupen ciklopentanoperhidrofenantrenski obroč (3, 6).

Adrenalni androgeni so predvsem:

- Dehidroepiandrosteron (DHEA)
- Dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S)
- Androstendion
- Testosteron

Testikularne celice izločajo predvsem testosteron, manj pa tudi ostale (androstendion, DHEA in dihidrotestosteron (DHT)). Ovarijske celice proizvajajo androstendion in ostale androgene, ki prehajajo v estrogene (3).

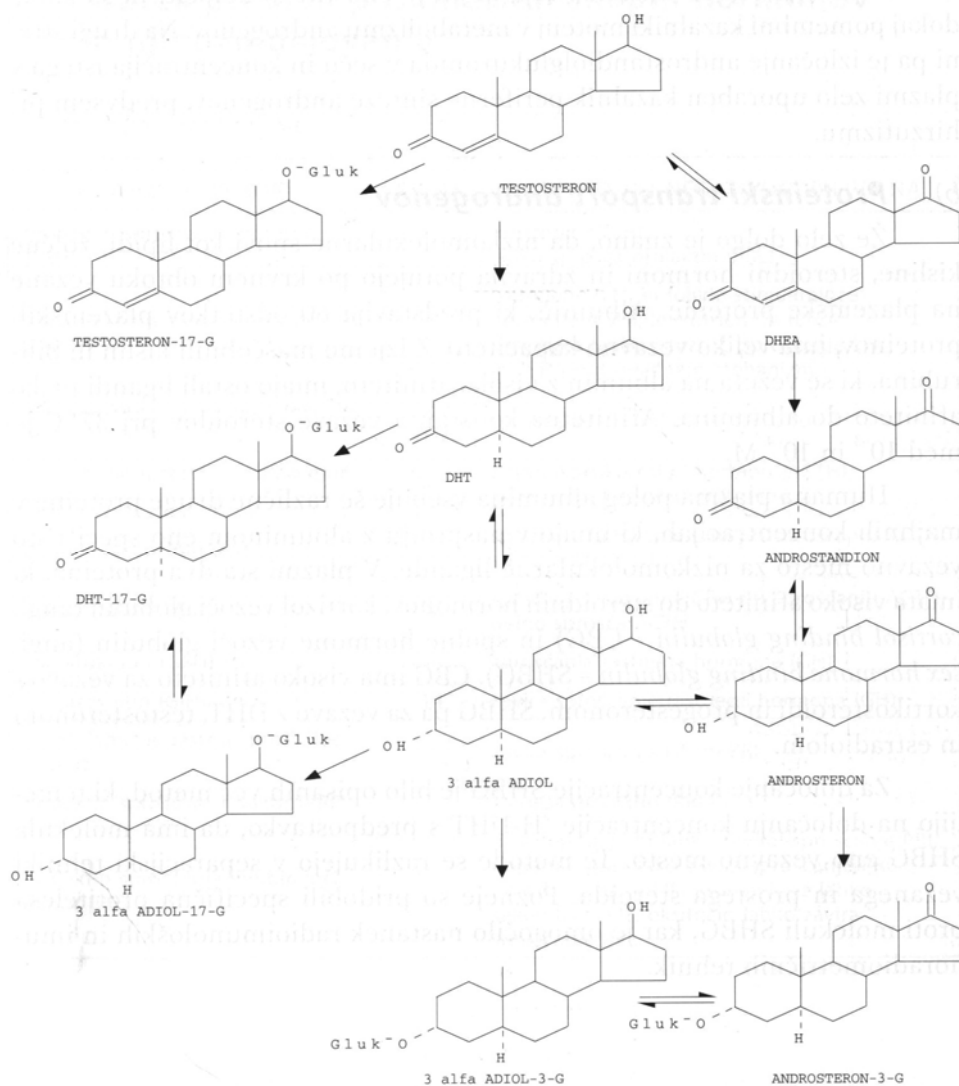
Biosinteza androgenov v skorji nadledvične žleze poteka podobno kot v testisu in v ovarijih.

Za sintezo vseh androgenov je potreben **holesterol**, ki je predhodnik vseh steroidnih hormonov. Za biosintezo se lahko uporabi holesterol iz plazme ali pa nastane holesterol preko mevalonata, skvalena in lanosterola iz acetata. Prva stopnja pri sintezi vseh steroidnih hormonov je večstopenjska konverzija holesterola v **pregnenolon**. Iz pregnenolona nastane z večstopenjsko konverzijo **progesteron**. Iz pregnenolona in progesterona lahko po 17 $\alpha$ -hidroksilaciji nastaneta **17 $\alpha$ -hidroksipregnenolon** in **17 $\alpha$ -hidroksiprosteron**. Iz progesterona nastane z enostopenjsko konverzijo **androstendion**. Iz 17-hidroksipregnenolona nastane z enostopenjsko konverzijo **dehidroepiandrosteron**,

iz le-tega pa nastane potem androstendion. Androstendion lahko prehaja v dehidroepiandrosteron. Iz androstendiona nastane testosteron. Slednji lahko prehaja v androstendion (3).

### 1. 4. 2. Katabolizem androgenov v telesu

Razgradnja androgenov kot tudi drugih kemičnih snovi in učinkovin poteka v jetrih, kjer poteka konjugacija z žveplovo ali glukuronsko kislino. Ta vezava omogoči, da nepolarne steroidne molekule preidejo v vodo topne sulfate in glukuronide, ki so potem sposobni, da se izločijo skozi ledvice z urinom. Glavni presnovki androgenov v urinu so **androsteron**, šibki **androgen** in **etioholanolon**, izomer androsterona, ki nima androgenske aktivnosti. Skupaj z **dehidroepiandrosteron sulfatom (DHEA-S)** tvorijo glavne 17-ketosteroide (5).



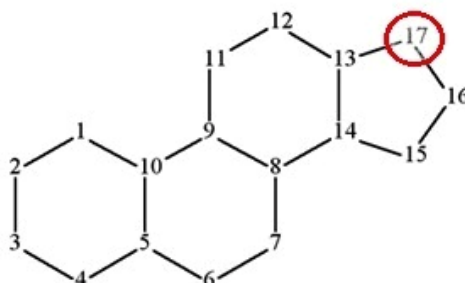
Slika 5: Metabolizem androgenov (3).



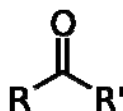
## 1. 5. 17-KETOSTEROIDI

### 1. 5. 1. Definicija

17-ketosteroidi imajo ketonsko funkcionalno skupino na 17. mestu (19).



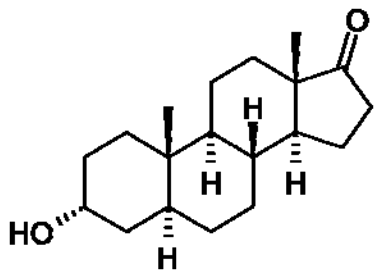
Slika 6: Številke predstavljajo ogljikove atome. Na 17. mestu, ki je označeno z rdečo, se nahaja ketonska funkcionalna skupina pri 17-KS. Skelet sam predstavlja osnovno strukturo steroidov (20).



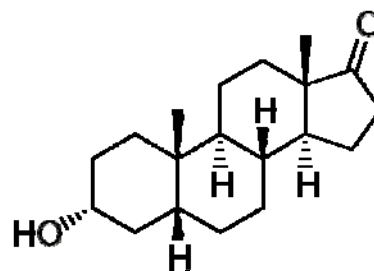
Slika 7: Ketonska funkcionalna skupina (21).

17-ketosteroidi so tudi spojine, ki se tvorijo, ko telo razgrajuje androgene in ostale hormone, sproščene iz skorje nadledvične žleze, testisov in ovarijev (18).

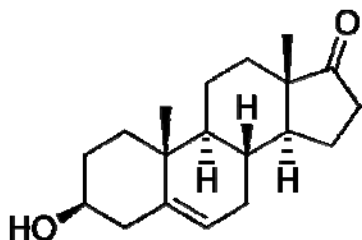
Pomembnejši 17-KS so androsteron, etioholanolon, njuni 11-keto in 11-hidroksi derivati ter dehidroepiandrosteron. 17-ketosteroidi so tudi androstendion, estron ... (4, 19).



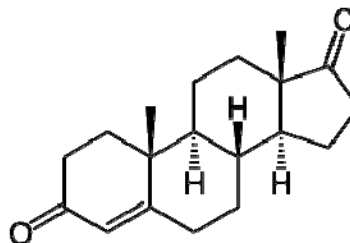
Slika 8: Strukturna formula androsterona (14).



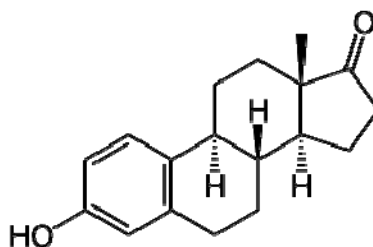
Slika 9: Strukturna formula etioholanolona (15).



Slika 10: Strukturna formula DHEA (13).



Slika 11: Strukturna formula androstendiona (16).



Slika 12: Strukturna formula estrona (17).

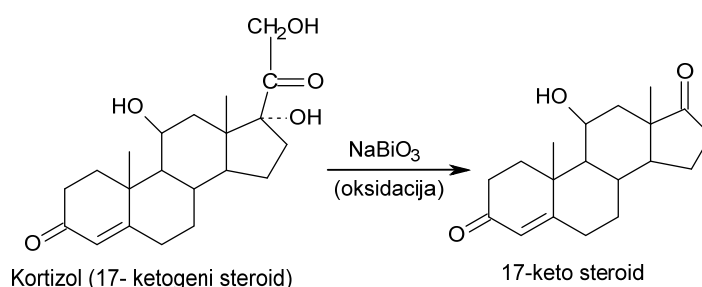
Merjenje izločenih 17-KS v urinu je bila prva metoda količinskega določanja izločenih steroidov iz nadledvične žleze. Vendar pa je ta določitev manj uporabna za oceno androgenosti, kot pa so metode, ki merijo 17-KS v plazmi. Merjenje izločenih 17-KS v urinu meri vrednosti metabolitov plazemskih androgenov v urinu. DHEA in DHEA-S imata velik prispevek k 17-KS v urinu (8).

### 1. 5. 2. Nomenklatura

17-ketosteroide lahko najdemo v literaturi tudi kot 17-oksosteroide. To ime ni tako pogosto kot 17-ketosteroidi, vendar pa pomeni isto (31, 35).

V literaturi se večkrat omenjajo tudi 17-ketogeni steroidi, kar nas napeljuje k 17-ketosteroidom, vendar ta dva termina ne pomenita isto. 17-ketogeni steroidi so steroidi, iz katerih nastanejo 17-keto steroidi. Obstajajo štiri skupine 17-ketogenih steroidov:

- Skupina I: kortizol, kortizon, 11-deoksikortizol, tetrahidro S,
- Skupina II: kortoloni in kortoli,
- Skupina III: pregnantriol in 11-oksigenirani derivati,
- Skupina IV: 17-hidroksi progesteron, 17-hidroksi pregnenolon (5).



Slika 13: Prikaz reakcije sinteze 17-keto steroida iz 17-ketogenega steroida (5).

## 1. 6. BOLEZNI SKORJE NADLEDVIČNE ŽLEZE

Zaradi zmanjšane ali pretirane izločanja hormonov nadledvičnih žlez lahko pride do pojava resnih bolezni. Kot smo že omenili, skorja nadledvične žleze izloča tri vrste hormonov:

- glukokortikoide (kortizol),
- androgene,
- mineralokortikoide (aldosteron) (1).

### 1. 6. 1. Čezmerno nastajanje glukokortikoidov

#### 1. 6. 1. 1. Cushingov sindrom

##### **Definicija**

Cushingov sindrom je skupek kliničnih in laboratorijskih znakov, ki so nastali zaradi čezmernega izločanja glukokortikoidov in njihovega delovanja na različna tkiva.

##### **Etiologija**

Vzrokov za nastanek Cushingovega sindroma je lahko več in glede na to ločimo več vrst Cushingovega sindroma:

- **Centralni Cushingov sindrom** – pojavi se zaradi povečanega izločanja endogenega ACTH. Prekomerno izločanje je posledica adenoma hipofize. Ta oblika Cushingovega sindroma se pojavlja tudi pod imeni hipotalamično-hipofizni Cushingov sindrom in pa mb. Cushing v ožjem pomenu besede;
- **Ektopični Cushingov sindrom** – pojavi se zaradi povečanega izločanja ACTH iz tumorja zunaj hipotalamično-hipofiznega območja (karcinom pankreasa, timom ...);
- **Adrenalni Cushingov sindrom** – pojavi se zaradi avtonomnega izločanja kortizola zaradi adenoma ali karcinoma nadledvičnih žlez ali zaradi nodularne hiperplazije;
- **Iatrogeni Cushingov sindrom** – pojavi se zaradi čezmernih doz sintetičnih glukokortikoidnih preparatov ali redkeje čezmernih doz ACTH (6, 7).

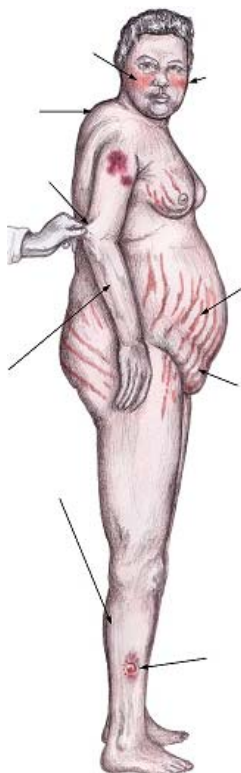
##### **Klinična slika**

Pri Cushingovem sindromu se pojavljajo znaki in simptomi, ki so lahko pri posamezniku različni in torej ni nujno, da ima bolnik vse spodaj naštetih znake. Znaki so naslednji:

- Maščevje se razporedi na trupu, posebno v nadključničnem prostoru in na vratu. Bolniku daje ta razporeditev maščob **videz bikovske grbe** na zgornjem delu hrbta. Pacient s Cushingovim sindromom ima **okrogel obraz, ki spominja na polno luno**.

Za ljudi s Cushingovim sindromom je značilna '**cushingoidna debelost**', kar pomeni, da bolniki izgledajo debeli, čeprav ne presegajo idealne telesne mase.

- **Okončine so nesorazmerno tanke** zaradi mišične atrofije, ki je posledica katabolnega delovanja glukokortikoidov.
- Pojavlja se lahko tudi **zvišan krvni tlak**.
- Pri bolnicah se lahko pojavlja **hirsutizem**.
- Pri ženskah lahko nastopijo **menstruacijske motnje** (oligomenoreje in amenoreje); pri moških pa **zmanjšanje libida in potence**.
- **Rdeče kožne proge** (striae rubrae) pod pazduhami, po trebuhu in stegnih.
- **Otekanje okončin in obraza**.
- **Mišična slabost in propadanje mišic**.
- Bolečine v križu zaradi **osteoporoze**.
- **Psihične motnje** (večinoma depresije).
- **Ekhimoze** (majhne kožne krvavitve).
- **Slabo celjenje ran**.
- **Rdeča lica** (6, 7, 22).



Slika 14: Klinični znaki Cushingovega sindroma (22).

## Diagnostika

Kot prvi korak k diagnozi Cushingovega sindroma uporabimo **presejalne teste**, ki morajo biti občutljivi. S temi testi ločimo paciente, ki Cushingov sindrom imajo, in tiste, ki ga nimajo. V ta namen se najpogosteje uporablja kratki 1- ali 2-miligramski deksametazonski test. Zaradi možnih lažno pozitivnih rezultatov (depresije, sočasno jemanje nekaterih zdravil) naredimo pri skupini s pozitivnim testom še visoko specifični dvodnevni 2-miligramski deksametazonski test. Ta test je **potrditveni test**, kar pomeni, da če je pozitiven, ima pacient Cushingov sindrom.

Diagnostični testi, ki potrjujejo Cushingov sindrom, so:

- izguba dnevno-nočnega ritma,
- odsotnost supresije serumskega kortizola po dajanju nizkih doz sintetičnih steroidov (deksametazon 1 in 2 mg),
- povečano izločanje metabolitov kortizola ali prostega kortizola v urinu,
- odsotnost porasta koncentracije kortizola ob insulinski hipoglikemiji.

Po pozitivnem potrditvenem testu sledi **nadaljnja etiološka diagnostika**. Pri določanju etiologije Cushingovega sindroma uporabljamo:

- Hormonske preiskave: določitev bazalnih, suprimiranih ter s sintetičnim CRH stimuliranih koncentracij ACTH in kortizola v plazmi; določitev koncentracij ACTH v selektivno odvzetih krvnih vzorcih. Uporabljajo se: supresijski test z visokimi dozami sintetičnih steroidov; metopironinski test; stimulacijski test z ACTH.
- Funkcionalno-morfološke preiskave: scintigrafija nadledvičnih žlez z radioaktivnimi izotopi, ultrazvok.
- Morfološke preiskave: računalniška tomografija hipofize in nadledvičnih žlez, magnetna resonanca hipofize, nadledvičnih žlez in drugih delov telesa (6, 7).

## 1. 6. 2. Odpoved skorje nadledvičnih žlez

### 1. 6. 2. 1. Kronična odpoved skorje nadledvične žleze

Nadledvična žleza lahko odpove zaradi:

- primarne okvare nadledvičnih žlez (primarne insuficience/Addisonove bolezni),
- sekundarne insuficience nadledvičnih žlez in
- terciarne insuficience nadledvičnih žlez (6).

Primarna adrenokortikalna insuficienca je povzročena s poškodbo skorje nadledvične žleze. Pri sekundarni insuficienci je stimulacija iz hipofize nezadostna. Skorja nadledvične žleze je nepoškodovana, ampak atrofična. Terciarna insuficienca je povzročena zaradi pomanjkanja hipotalamusne stimulacije hipofize z CRH (4).

### **1. 6. 2. 1. 1. Primarna kronična adrenokortikalna insuficienca oz. Addisonova bolezen**

#### **\* Definicija**

Addisonova bolezen je kronična bolezen, pri kateri gre za nezadostno zmogljivost skorje nadledvične žleze zaradi poškodbe, najpogosteje nastane ta poškodba zaradi avtoimunosti (6, 7, 33).

#### **\* Klinična slika**

- Splošno slabo počutje, hitra utrudljivost, utrujenost, apatija.
- Pogosta slabost in bruhanje, abdominalne bolečine in driske.
- Izguba apetita, nizka telesna teža, želja po soli.
- Hipotonija (nenormalno zmanjšan tonus skeletne ali gladke mišičnine), lahko tudi hipertonija pri izjemah.
- Poudarjena pigmentacija kože in sluznic, pogoste so tudi vitiliginozne spremembe.
- Hipotenzija (nizek krvni tlak), lahko tudi hipertenzija pri izjemah.
- Pri bolnicah slabša sekundarna poraščenost zaradi tega, ker predstavljajo nadledvični androgeni pri ženskah velik delež celokupnih androgenov.
- Nagnjenost k avtoimunim boleznim (6, 7).



**Slika 15: Izgled roke ženske kavkaške rase z Addisonovo boleznijo v primerjavi z zdravo roko kavkaške rase (26).**

#### **\* Diagnostika**

Pri teh bolnikih najdemo običajno povišane koncentracije sečnine in kalija v serumu ter znižane koncentracije serumskega natrija. Povišani koncentraciji sečnine in kalija sta

posledici zmanjšane glomerulne filtracije ob pomanjkanju glukokortikoidov, medtem ko pomanjkanje mineralokortikoidov povzroča hiponatremijo in potencira hiperkaliemijo. Pri bolnikih ponavadi odkrijemo tudi blago normocitno normokromno anemijo. Za dokončno postavitev diagnoze potrebujemo hormonsko potrditev. Teoretično zadostujeta že rezultat absolutno znižane ali neustrezne koncentracije serumskega kortizola in visoka koncentracija serumskega ACTH. Po rezultatu določitve ACTH se zahteva za postavitev diagnoze bolezni še dokaz neodzivnosti oz. nezadostne odzivnosti skorje nadledvične žleze na stimulacijo z eksogenim ACTH (**hitri ACTH test**). Hitri ACTH test da odgovor le na vprašanje, ali je insuficienca nadledvične žleze prisotna ali ne. Če je potrebno razlikovanje med primarno in sekundarno insuficienco, uporabimo **večdnevni ACTH test**. Z večdnevnim dodajanjem ACTH lahko pri primarni insuficienci dokončno izčrpamo nadledvično žlezo in sprožimo Addisonovo krizo. Od preostalih hormonov zasledimo znižane koncentracije aldosterona glede na prizadetost nadledvičnih žlez, zniža pa se tudi koncentracija nadledvičnih androgenov, kar pa je klinično opazno le pri ženskah. Pri bolniku z insuficienco nadledvične žleze moramo biti pozorni tudi na druge hormonske izpade, ki so lahko v sklopu avtoimune poliendokrinopatije (obščitnica, gonade, hipofiza, pankreas) (6, 7).

### **1. 6. 2. 2. Akutna odpoved skorje nadledvične žleze**

Akutna odpoved skorje nadledvične žleze lahko nastane zaradi:

- Kroničnega obolenja pri večjih stresih (npr. pri Addisonovi bolezni).
- Lahko pa je tudi prvi pojav nadledvične odpovedi.
- Lahko jo povzroči tudi septično stanje s posledično krvavitvijo v nadledvično žlezo.
- Redkeje nastane zaradi metastaz ali infekcij (6).

#### **1. 6. 2. 2. 1. Addisonova kriza (akutna nadledvična insuficienca)**

##### **\* Definicija**

Akutni zaplet oz. poslabšanje Addisonove bolezni imenujemo **Addisonova kriza** (7).

##### **\* Klinična slika**

Klinični znaki so bruhanje z bolečinami v trebuhu, znaki dehidracije, hipotenzija s šokovnim stanjem in povišana telesna temperatura, ki je lahko posledica sočasne okužbe ali pa same akutne odpovedi skorje nadledvične žleze (7).

##### **\* Diagnostika**

Rezultat biokemične analize je odvisen od tega, v kateri fazi je akutna insuficienca. Najprej sta prisotni blaga hiperkaliemija in azotemija, šele potem sledi hiponatremija. Dostikrat se pojavi tudi hiperkalcemija.

Koncentracija kortizola je lahko pri akutni insuficienci absolutno še v normalnih mejah, če ne upoštevamo ustreznosti koncentracije glede na klinično sliko. Pri akutni insuficienci po možnosti pred zdravljenjem vzamemo kri za določitev kortizola, druge diagnostične stimulacijske teste pa izvajamo šele potem, ko akutna faza izzveni (6).

### **1. 6. 3. Čezmerno izločanje androgenov**

#### **1. 6. 3. 1. Adrenogenitalni sindrom**

Adrenogenitalni sindrom je posledica čezmernega izločanja androgenov iz nadledvičnih žlez in vključuje poleg kongenitalne adrenalne hiperplazije še virilizirajoče tumorje nadledvične žleze. V kliničnem žargonu pojma adrenogenitalni sindrom in kongenitalna adrenalna hiperplazija pogosto zamenjujejo in uporabljajo kot sinonima (7).

##### **1. 6. 3. 1. 1. Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH)**

###### **\* Definicija**

KAH je dedna bolezen, ki se deduje avtosomno recesivno in nastane zaradi encimske pomankljivosti v biosintezi kortizola in aldosterona. Pomankljiva sinteza kortizola vodi prek negativne povratne zanke do hipersekrecije ACTH. Posledica je hiperplazija nadledvičnih žlez in povečano izločanje različnih steroidov, ki nastajajo v metabolni poti pred okvarjenim encimom. Najpogosteje je KAH povzročena zaradi pomanjkanja 21-hidroksilaze (6, 27, 34).

###### **\* Klinični znaki**

Spodaj našteje klinične znake zasledimo pri pomanjkanju 21-hidroksilaze.

Klinični znaki so pri moških in ženskah različni. Moški pospešeno rastejo v prvih letih življenja in njihova rast zastane med 10. in 13. letom. Imajo tudi zelo razvite mišice in glede na starost nenavadno mišično moč. Prezgodaj se jim razvijejo sekundarni spolni znaki: pubična poraščenost nastopi med 2. in 7. letom, penis se poveča, toda testisi ostanejo majhni.

Pri ženskah se razvije zunanje spolovilo, ki deloma spominja na moškega, zlasti vidno je povečanje klitorisa (gre za ženski pseudohermafroditizem). Sprva gre za pospešeno rast, nato sledi zastoj s posledično nanosomijo. Pojavi se androgenizacija kot so: hirsutizem, akne, amenoreja ali oligomenoreja. Nastopajo tudi pomankljivo razvite ali nerazvite dojke,



virilizacija (moška konstitucija in sprememba glasu). Del bolnikov s pomanjkanjem 21-hidroksilaze ima tudi močno prizadeto mineralokortikoidno aktivnost in izgubljajo sol skozi ledvice (6).

\* **Diagnostika KAH zaradi pomankljivosti 21-hidroksilaze**

KAH lahko potrdimo z določitvijo 17-KS v urinu. Koncentracije le-teh so močno povišane. Natančneje opredelimo obliko KAH z določanjem serumskih koncentracij hormonov nadledvičnih žlez in njihovih predstopenj. Pri vseh oblikah KAH dokažemo tudi povečano koncentracijo serumskega ACTH. Pri popolno razvitih oblikah zadošča določanje bazalnih koncentracij predstopenj kortizola, pri latentnih oblikah pa tudi koncentracij po stimulaciji z eksogenim ACTH. Najpomembnejše je razlikovanje KAH od avtonomnih tumorjev skorje nadledvične žleze. Za razliko od KAH nam pri teh tumorjih z dodatkom eksogenih steroidov ne uspe znižati koncentracije 17-KS v urinu ali serumskih koncentracij androgenov. Uporabljajo se tudi morfološke preiskave, kot so ultrazvočna preiskava, računalniška tomografija in scintigrafija (7).

**1. 6. 3. 1. 2. Virilizirajoči tumorji nadledvične žleze**

\* **Definicija**

Virilizirajoči tumorji nadledvične žleze so tumorji nadledvične žleze, ki izločajo preveč androgenov brez sočasnega čezmernega izločanja kortizola in/ali aldosterona. Tumorji so po naravi karcinomi ali adenomi. Adenom je benigni tumor žleznega tkiva, karcinom pa maligni tumor epiteljskega tkiva (7, 25).

\* **Klinična slika**

Pri ženskah:

- hirsutizem,
- mastna koža,
- plešavost,
- hipertrofija klitorisa,
- moška konstitucija,
- sprememba glasu in mišične mase (6, 7).



Slika 16: Značilen izgled pacientke z hirsutizmom (28).

\* **Diagnostika**

Diagnoza se postavi z določitvijo koncentracij androgenov v krvi oz. njihovih sečnih metabolitov. V plazmi imajo ti bolniki zvišane koncentracije testosterona, DHEA in DHEA-S ter povečano izločanje 17-KS v urinu. Koncentracije se po dodatku deksametazona ne znižajo. Za diagnostiko se uporabljajo tudi morfološko-funkcijske preiskave, računalniška tomografija, magnetna resonanca in ultrazvok (6, 7).

**1. 6. 3. 2. Funkcionalna androgenizacija (FA)**

**Definicija**

Funkcionalna androgenizacija (FA) je klinični sindrom pri predmenopavzni ženski, pri kateri najdemo povišane koncentracije serumskih androgenov, ki niso posledica avtonomnega izločanja androgenov (tumorjev, ki izločajo androgene), adrenogenitalnega sindroma, hiperprolaktinemije, Cushingovega sindroma ali akromegalije. V literaturi se FA pogosto imenuje hirsutizem, kar pa ni ustrezno, saj je hirsutizem le eden od možnih znakov FA. Tudi sindrom policističnih ovarijev se včasih zamenjuje z obravnavanim pojmom, čeprav je le ena od oblik FA. Besedo funkcionalen uporabljamo v naslovu za razlikovanje te bolezni od bolezni z organskimi okvarami žlez z androgeno produkcijo, kot so tumorji ovarijev in nadledvičnih žlez (6, 29).

**Klinični znaki**

Klinični znaki in simptomi pri FA so naslednji: hirsutizem, hujše oblike aken, androgena plešavost, motnje menstrualnega ciklusa (oligoamenoreje, amenoreje, polimenoreje), policistični jajčniki, zmanjšana plodnost, lahko tudi akantozis nigrikans. Pri posameznem bolniku s FA lahko najdemo vse ali pa posamezne od naštetih kliničnih znakov (6, 29).



**Slika 17: Zgoraj desno je prikazan normalni jajčnik, spodaj desno pa policistični jajčnik (30).**

## 2. NAMEN DELA

17-ketosteroidi so spojine, ki nastanejo pri metabolizmu spolnih hormonov in jih določamo v urinu v primerih, ko ne moremo vzeti krvi, oziroma v primeru, ko izvajamo različne funkcijske teste za opredelitev delovanja nadledvične žleze. Ker se pri različnih obolenjih izločajo različne količine 17-ketosteroidov v urinu, smo v naši nalogi želeli ugotoviti:

- v kolikšni meri določimo zvišane koncentracije 17-ketosteroidov v primerih, ko imamo pacientke s potrjeno diagnozo funkcionalna androgenizacija oziroma hirsutizem, ki je lahko simptom motnje v delovanju nadledvične žleze ali ovarija, in
- v kolikšni meri določimo znižane oziroma zvišane koncentracije 17-ketosteroidov v urinu pri pacientih, ki imajo potrjeno diagnozo Addisonova bolezen in Cushingov sindrom.

Paciente bomo razvrstili v posamezne skupine, izračunali povprečen odstotek odstopanja od pričakovanih vrednosti in izračunali, ali se te vrednosti med seboj statistično razlikujejo. Za ta izračun bomo uporabili t-test neodvisnih vzorcev.

Naša preiskovana skupina bo sestavljena iz pacientov, ki so med letoma 2007 in 2009 imeli naročeno preiskavo 17-KS v dnevnem urinu. Zaradi tega, ker nismo uspeli pridobiti diagnoz vseh teh pacientov, bomo v preiskovani skupini obravnavali le bolnike z diagnozami.

### 3. EKSPERIMENTALNI DEL

#### 3. 1. OPIS SKUPINE PACIENTOV

Kot je bilo omenjeno že v namenu dela, nismo uspeli pridobiti vseh diagnoz pacientov, ki so med letoma 2007 in 2009 imeli naročeno preiskavo 17-KS, zato bomo opisali skupino pacientov le za paciente z diagnozami. Torej število pacientov, katerih diagnoze smo uspeli dobiti, je 80. Izmed teh 80 preiskovancev je 34 moških in 46 žensk. Diagnoze pa smo uspeli pridobiti za paciente, ki so starejši od 18 let. Povprečna starost pacientov v tej skupini je 55 let.

#### 3. 2. PODROČJA UPORABE DOLOČANJA 17-KS V URINU

Določanje 17-KS je smiselno pri diagnostiki raznih obolenj, predvsem pri tumorjih testisov (intersticijski celični tumor, horioepitelom), hiperplazijah nadledvične žleze, karcinomih nadledvičnih žlez, Cushingovem sindromu, hirsutizmu pri ženskah, primarnem hipogonadizmu (Klinefelterjev sindrom), sekundarnem hipogonadizmu (panhipopituitarizem) in Addisonovi bolezni.

#### 3. 3. METODE ZA DOLOČANJE 17-KETOSTEROIDOV V URINU

Laboratorij za analitiko hormonov in tumorskih markerjev Kliničnega centra v Ljubljani uporablja za določanje 17-KS v urinu modificirano Zimmermannovo metodo. Obstaja veliko metod za določanje 17-KS, ampak se večinoma uporabljajo fotometrijske metode, ki temeljijo na Zimmermannovi reakciji. Te metode se razlikujejo v uporabljenem organskem topilu za ekstrakcijo steroidov iz urina in v načinu, kako se odstranijo moteči steroidi. Za določanje 17-KS se lahko uporabljajo tudi kromatografske metode, kot so plinska kromatografija, HPLC in druge (5, 10).

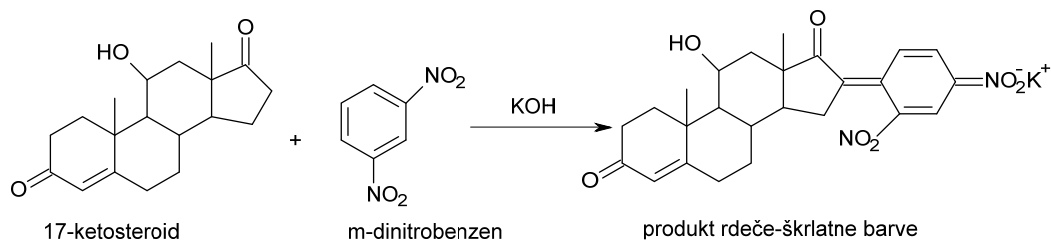
##### 3. 3. 1. Modificirana Zimmermannova metoda

To metodo uporabljajo v Laboratoriju za analitiko hormonov in tumorskih markerjev Kliničnega centra v Ljubljani.

##### 3. 3. 1. 1. Princip metode

Konjugati 17-KS, ki so prisotni v urinu, se dekonjugirajo s kislom hidrolizo z dodatkom  $\text{CuSO}_4$  pri povišani temperaturi. Prosta frakcija 17-KS se izolira z ekstrakcijo z dietiletom. Rastopina ekstrakta se očisti fenolnih derivatov (estrogeni) s spiranjem z vodno raztopino NaOH. V izoliranem alikvotu se določijo 17-KS z Zimmermannovo reakcijo. Pri tej reakciji reagira 1,3-dinitrobenzen s ketoni v alkalnem mediju. Količina 17-

KS je sorazmerna s količino obarvanega produkta, ki ga dobimo pri Zimmermannovi reakciji (Slika 18). Absorbanca tega obarvanega produkta se določa spektrofotometrično.



Slika 18: Zimmermannova reakcija (5).

### 3.3.1.2. Oprema

→ Aparatura Shimadzu UV mini 1240 (proizvajalec Shimadzu Corporation)



Slika 19: Aparatura Shimadzu UV mini 1240 (36).

→ Univerzalni stresalec



Slika 20: Stresalnik za epruvete

→ Vodna kopel

→ Vakumska črpalka

→ Steklene epruvete 24×170 mm z obrusom NS 14/26 z zamaški



Slika 21: Epruvete z obrusi in zamaški

→ Standardna laboratorijska oprema

### **3. 3. 1. 3. Materiali**

- Bakrov sulfat 0,4 mol/L
- Natrijev hidroksid 2,5 mol/L
- Brezvodni natrijev sulfat, p.a. ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Mr 142,04 g/mol)
- Koncentrirana klorovodikova kislina, p.a., 36% (w/w), (HCl, Mr 36,46 g/mol)
- Dietileter, p.a., ( $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ , Mr 74,12 g/mol)
- Absolutni etanol, p.a. ( $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ , Mr 46,07 g/mol)
- 1,3-dinitrobenzen 2% (w/v)
- Kalijev hidroksid 3 mol/L
- Etanolna raztopina standarda androsterona 400  $\mu\text{mol/L}$

### **3. 3. 1. 4. Priprava reagentov**

- Bakrov sulfat 0,4 mol/L

Raztopimo 100,0 g bakrovega sulfata pentahidrata p.a. ( $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ , Mr 249,68 g/mol) v nekaj deionizirane vode in dopolnimo do 1L z deionizirano vodo.

- Natrijev hidroksid 2,5 mol/L

Raztopimo 100,0g NaOH, p.a. (NaOH, Mr 40,00 g/mol) v nekaj deionizirane vode in dopolnimo do 1L z deionizirano vodo.

- 1,3-dinitrobenzen 2 % (w/v)

Raztopimo 1g 1,3-dinitrobenzena, p.a. ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$ , Mr 168,11 g/mol) v 50 ml etanola, segretega na 40–45°C. To raztopino pripravimo sproti in do uporabe shranjujemo v temnem prostoru.

- Kalijev hidroksid 3 mol/L

Raztopimo 8,42 g KOH, p.a. (KOH, Mr 56,11 g/mol) v nekaj deionizirane vode in dopolnimo do 50 ml z deionizirano vodo). Reagent pripravimo sproti in do uporabe shranjujemo v temnem prostoru.

➤ Etanolna raztopina standarda androsterona 400  $\mu\text{mol/L}$

Raztopimo 14,498 mg androsterona, p.a. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ , Mr 362,45 g/mol) v nekaj ml absolutnega etanola in dopolnimo do 100 ml z absolutnim etanolom. Raztopino shranjujemo v hladilniku pri + 4°C.

### **3. 3. 1. 5. Postopek**

- 1) Vso steklovino je pred delom potrebno dobro sprati z absolutnim etanolom in posušiti.
- 2) **HIDROLIZA:** V 50 ml epruvete z obrusom NS 14/26 odpipetiramo 10 ml 24-urnega urina, dodamo 1 ml 0,4 M raztopine  $\text{CuSO}_4$  in 1 ml koncentrirane HCl. Po dodatku kisline premešamo in takoj kuhamo v vreli vodni kopeli 30 minut (epruvete morajo biti odprte). Nato takoj epruvete s hidrolizatom dobro ohladimo pod tekočo mrzlo vodo.
- 3) **EKSTRAKCIJA:** Ohlajeni raztopini dodamo 20 ml dietiletra, zapremo in ekstrahiramo s stresanjem na stresalniku 15 minut. Odsesamo vodno fazo (jo zavržemo) in spiramo eterni ekstrakt 2 $\times$  s po 10 ml 2,5 M raztopine NaOH in nato še 2 $\times$  s po 10 ml deionizirane vode. Po vsakem spiranju zavržemo vodno fazo (spodnji sloj).



Slika 22: Shematičen prikaz vodne (spodnji sloj) in eterne (zgornji sloj) faze.

- 4) Po zadnjem spiranju vodo dobro ločimo in eterni ekstrakt sušimo s potrebno količino (ena mala plastična žlička) brezvodnega  $\text{NaSO}_4$  in pustimo stati čez noč v hladilniku.
- 5) Eterni ekstrakt prelijemo v novo suho epruveto, speremo sulfat z nekoliko etra, katerega združimo z ekstraktom.



- 6) Pripravimo si slepi vzorec, tako da v dve epruveti z obrusi pipetiramo po 20 ml etra.
- 7) **IZPAREVANJE:** Združenemu ekstraktu dodamo vrelnne kamenčke in eter previdno odparimo do suhega s pomočjo vodne kopeli na prostem (**zmes etra in zraka je lahko eksplozivna**). Sledove topila odstranimo z vakuumom.
- 8) Suhi ostanek raztopimo v 1 ml absolutnega etanola.
- 9) Za standard si pripravimo dve čisti epruveti in pipetiramo po 1 ml standardne raztopine androsterona s koncentracijo 400  $\mu\text{mol/L}$ .
- 10) V vse epruvete (slepa, standard, vzorci) dodamo po 1 ml 3 M raztopine KOH in nato še 1 ml Zimmermannovega reagenta (2 % (w/v) etanolna raztopina 1,3-dinitrobenzena). Reakcijske zmesi dobro premešamo, zamašimo in postavimo v temen prostor pri sobni temperaturi za 90 minut, da se razvije barva. Po 90 minutah nastalemu barvnemu aduktu dodamo 6 ml dietiletra (v vsako epruveto se doda 6 ml dietiletra) in premešamo, ekstrakt filtriramo skozi filtrirni papir in merimo absorbance na spektrofotometru pri valovni dolžini 520 nm proti reagenčni slepi (etru) najkasneje 20 minut po ekstrakciji.
- 11) Absorbance vzorcev, slepe, standardov in volumen 24-urnega urina (ml) vstavimo v enačbo in izračunamo koncentracijo 17-KS.

Preglednica II: Shematičen prikaz dela

<b>10 ml</b>	vzorec
<b>1 ml</b>	0,4 M CuSO <sub>4</sub>
<b>1 ml</b>	Koncentrirana HCl
<b>30 minut</b>	Hidroliza v vodni kopeli pri 100°C
	Ohlajanje hidrolizata
<b>20 ml</b>	dietileter
<b>10 minut</b>	Stresanje na stresalniku
<b>10 ml</b>	2,5 M NaOH
	Spiranje, odsesavanje vodnega sloja
<b>10 ml</b>	2,5 M NaOH
	Spiranje, odsesavanje vodnega sloja
<b>10 ml</b>	Deionizirana voda
	Spiranje, odsesavanje vodnega sloja

<b>10 ml</b>	Deionizirana voda
	Spiranje, odsesavanje vodnega sloja
	Sušenje z NaSO <sub>4</sub>
	Filtriranje, evaporiranje, vakumska odstranitev topila
<b>1 ml</b>	Absolutni etanol, slepa, standard
<b>1 ml</b>	3 M KOH
<b>1 ml</b>	Zimmermannov reagent
<b>90 minut</b>	Razvijanje barve
<b>6 ml</b>	Dietileter, ekstrakcija, filtriranje
	Merjenje absorbance v filtratu ekstrakta

### **3. 3. 1. 6. Izračun**

$$17\text{-ketosteroidi}(\mu\text{mol} / 24\text{ur}) = \frac{A_{\text{vzorec}} - A_{\text{slepa}}}{A_{\text{standard}} - A_{\text{slepa}}} \times 0,04 \times V_{dU}$$

Volumen 24-urnega urina podamo pri izračunu v ml. Rezultate podajamo v  $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$ .

### **3. 3. 1. 7. Orientacijske referenčne vrednosti**

Referenčne vrednosti so odvisne od starosti.

Moški: 6,9–102,9  $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$

Ženske: 4,1–64,8  $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$

Otroci do 16 let: 0,0–52,0  $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$

### **3. 3. 1. 8. Kalibracija**

Kalibracije se ne izvajajo, temveč se v vsaki seriji analiz analizira standardno raztopino v dvojniku in absorbance vzorcev se izračunajo glede na povprečje absorbanc standardov.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Preglednice

V vseh naslednjih preglednicah so pacienti označeni s tako imenovano zaporedno številko, ki se zaradi večkrat oddanih vzorcev urina pojavlja večkrat. Nekateri pacienti so oddali urin več kot enkrat zaradi raznih obremenilnih testov in terapij.

Prva preglednica v tem poglavju je »Preglednica III«. V tej preglednici so zbrani pacienti, ki so starejši od 18 let in so med letoma 2007 in 2009 oddali vzorce za preiskavo 17-KS v dnevem urinu.

**Preglednica III: Pacienti, starejši od 18 let**

Zaporedna številka pacienta	Spol	Starost (let)	17-KS – dU [ $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ ]	Referenčne vrednosti (od–do) [ $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ ]		Povprečje referenčnih vrednosti	Vrednost 17-KS je:	Absolutno odstopanje od normalnih vrednosti	Relativno odstopanje od normalnih vrednosti (%)	Odstopanje od povprečne vrednosti (%)	Diagnoza
1	Ž	41	3,7	12,8	34,3	23,55	Znižana	19,9	84,3	80,6	Addisonova bolezen
2	M	44	14,4	24,6	58,0	41,30	Znižana	26,9	65,1	24,5	Addisonova bolezen
3	Ž	21	14,5	20,8	64,8	42,80	Znižana	28,3	66,1	23,9	Addisonova bolezen
4 (1. vzorec)	M	21	15,1	23,9	93,6	58,75	Znižana	43,7	74,3	20,8	Addisonova bolezen
4 (2. vzorec)	M	22	102,16	23,9	93,6	58,75	Zvišana	43,4	73,9	435,9	Addisonova bolezen
5 (1. vzorec)	Ž	33	0,6	19,7	45,4	32,55	Znižana	32,0	98,2	96,9	Addisonova bolezen
5 (2. vzorec)	Ž	33	1,1	19,7	45,4	32,55	Znižana	31,5	96,6	94,2	Addisonova bolezen
6	M	41	2,4	24,6	58,0	41,30	Znižana	38,9	94,2	87,4	Addisonova bolezen
7 (1. vzorec)	Ž	47	4,9	10,0	32,9	21,45	Znižana	16,6	77,2	74,3	Addisonova bolezen
7 (2. vzorec)	Ž	47	15,2	10,0	32,9	21,45		6,3	29,1	20,3	Addisonova bolezen
8	M	57	3,6	16,6	37,4	27,00	Znižana	23,4	86,7	81,1	Addisonova bolezen
9 (2. vzorec)	Ž	53	7,7	8,3	31,2	19,75	Znižana	12,1	61,0	59,6	Addisonova bolezen
9 (1. vzorec)	Ž	53	7,7	8,3	31,2	19,75	Znižana	12,1	61,0	59,6	Addisonova bolezen
10 (1. vzorec)	Ž	53	5,4	8,3	31,2	19,75	Znižana	14,4	72,7	71,7	Addisonova bolezen
10 (2. vzorec)	Ž	53	3,7	8,3	31,2	19,75	Znižana	16,1	81,3	80,6	Addisonova bolezen
10 (3. vzorec)	Ž	53	1,7	8,3	31,2	19,75	Znižana	18,1	91,4	91,1	Addisonova bolezen
11	M	59	4,3	16,6	37,4	27,00	Znižana	22,7	84,1	77,4	Addisonova bolezen
12 (1. vzorec)	Ž	68	4,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,4	71,7	78,5	Addisonova bolezen

12 (2. vzorec)	Ž	68	1,7	4,8	24,2	14,50	Znižana	12,8	88,3	91,1	Addisonova bolezen
13 (1. vzorec)	M	71	5,2	8,6	24,6	16,60	Znižana	11,4	68,7	72,7	Addisonova bolezen
13 (2. vzorec)	M	71	11,4	8,6	24,6	16,60		5,2	31,3	40,2	Addisonova bolezen
14 (1. vzorec)	M	71	12,3	8,6	24,6	16,60		4,3	25,9	35,5	Addisonova bolezen
14 (2. vzorec)	M	71	15,2	8,6	24,6	16,60		1,4	8,4	20,3	Addisonova bolezen
15 (1.vzorec)	Ž	72	3,5	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,0	75,9	81,6	Addisonova bolezen
15 (2. vzorec)	Ž	72	3,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,4	78,6	83,7	Addisonova bolezen
16 (1. vzorec)	M	73	6,6	6,9	22,5	14,70	Znižana	8,1	55,1	65,4	Addisonova bolezen
16 (2. vzorec)	M	73	5,2	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,5	64,6	72,7	Addisonova bolezen
17 (1. vzorec)	M	76	4,9	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,8	66,7	74,3	Addisonova bolezen
17 (2. vzorec)	M	76	8,5	6,9	22,5	14,70		6,2	42,2	55,4	Addisonova bolezen
18 (1. vzorec)	Ž	79	6,5	4,8	24,2	14,50		8,0	55,2	65,9	Addisonova bolezen
18 (2. vzorec)	Ž	79	10,3	4,8	24,2	14,50		4,2	29,0	46,0	Addisonova bolezen
19	Ž	80	1,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	13,4	92,4	94,2	Addisonova bolezen
20(1. vzorec)	Ž	82	11,1	4,8	24,2	14,50		3,4	23,4	41,8	Addisonova bolezen
20 (2.vzorec)	Ž	82	2	4,8	24,2	14,50	Znižana	12,5	86,2	89,5	Addisonova bolezen
20 (3.vzorec)	Ž	82	2,5	4,8	24,2	14,50	Znižana	12,0	82,8	86,9	Addisonova bolezen
21	M	30	6,4	27,7	83,2	55,45	Znižana	49,1	88,5	66,4	Addisonova bolezen
22 (1. vzorec)	M	32	21,1	28,7	76,2	52,45	Znižana	31,4	59,8	10,7	Addisonova bolezen
22 (2. vzorec)	M	32	17,9	28,7	76,2	52,45	Znižana	34,6	65,9	6,1	Addisonova bolezen
23	M	35	5,4	28,7	76,2	52,45	Znižana	47,1	89,7	71,7	Addisonova bolezen
24	M	42	15,3	24,6	58,0	41,30	Znižana	26,0	63,0	19,7	Addisonova bolezen
25	Ž	42	57,96	12,8	34,3	23,55	Zvišana	34,4	146,1	204,0	Addisonova bolezen
26 (1. vzorec)	Ž	46	15,2	10,0	32,9	21,45		6,3	29,1	20,3	Addisonova bolezen
26 (2. vzorec)	Ž	46	27,1	10,0	32,9	21,45		5,7	26,3	42,2	Addisonova bolezen
27	M	47	5,3	23,5	51,6	37,55	Znižana	32,3	85,9	72,2	Addisonova bolezen
28	M	50	1,2	23,5	51,6	37,55	Znižana	36,4	96,8	93,7	Addisonova bolezen
29	M	56	6,4	16,6	37,4	27,00	Znižana	20,6	76,3	66,4	Addisonova bolezen
30	M	58	4,3	16,6	37,4	27,00	Znižana	22,7	84,1	77,4	Addisonova bolezen
31	M	68	1,2	11,0	24,9	17,95	Znižana	16,8	93,3	93,7	Addisonova bolezen
32	Ž	71	3,3	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,2	77,2	82,7	Addisonova bolezen
33	M	79	0,3	6,9	22,5	14,70	Znižana	14,4	98,0	98,4	Addisonova bolezen
34 (2. vzorec)	M	82	5,7	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,0	61,2	70,1	Addisonova bolezen

34 (1. vzorec)	M	82	5,7	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,0	61,2	70,1	Addisonova bolezen
35 (2. vzorec)	Ž	29	15,4	21,8	55,8	38,80	Znižana	23,4	60,3	19,2	Addisonova bolezen
35 (1. vzorec)	Ž	29	1,9	21,8	55,8	38,80	Znižana	36,9	95,1	90,0	Addisonova bolezen
36 (1. vzorec)	Ž	50	2,5	10,0	32,9	21,45	Znižana	19,0	88,3	86,9	Addisonova bolezen
36 (2. vzorec)	Ž	50	3,5	10,0	32,9	21,45	Znižana	18,0	83,7	81,6	Addisonova bolezen
37	Ž	30	7,4	21,8	55,8	38,80	Znižana	31,4	80,9	61,2	Addisonova bolezen
38	M	68	2,42	11,0	24,9	17,95	Znižana	15,5	86,5	87,3	Addisonova bolezen
39	Ž	19	2,2	15,6	63,0	39,30	Znižana	37,1	94,4	88,5	Addisonova bolezen
40 (1. vzorec)	M	21	20,8	23,9	93,6	58,75	Znižana	38,0	64,6	9,1	Addisonova bolezen
40 (2. vzorec)	M	21	11	23,9	93,6	58,75	Znižana	47,8	81,3	42,3	Addisonova bolezen
41 (1. Vzorec)	Ž	26	12,2	21,8	55,8	38,80	Znižana	26,6	68,6	36,0	Addisonova bolezen
41 (2. Vzorec)	Ž	26	6,2	21,8	55,8	38,80	Znižana	32,6	84,0	67,5	Addisonova bolezen
42 (1. vzorec)	Ž	33	6,1	19,7	45,4	32,55	Znižana	26,5	81,3	68,0	Addisonova bolezen
42 (2. vzorec)	Ž	33	7	19,7	45,4	32,55	Znižana	25,6	78,5	63,3	Addisonova bolezen
43 (1. vzorec)	Ž	49	7,2	10,0	32,9	21,45	Znižana	14,3	66,4	62,2	Addisonova bolezen
43 (2. Vzorec)	Ž	49	11,2	10,0	32,9	21,45		10,3	47,8	41,2	Addisonova bolezen
44 (1. vzorec)	Ž	54	8	8,3	31,2	19,75	Znižana	11,8	59,5	58,0	Addisonova bolezen
44 (2. vzorec)	Ž	54	1,8	8,3	31,2	19,75	Znižana	18,0	90,9	90,6	Addisonova bolezen
45 (4. vzorec)	M	55	8,2	18,7	46,1	32,40	Znižana	24,2	74,7	57,0	Addisonova bolezen
45 (3. vzorec)	M	55	8,1	18,7	46,1	32,40	Znižana	24,3	75,0	57,5	Addisonova bolezen
45 (2. vzorec)	M	55	9,7	18,7	46,1	32,40	Znižana	22,7	70,1	49,1	Addisonova bolezen
45 (1. Vzorec)	M	55	5,6	18,7	46,1	32,40	Znižana	26,8	82,7	70,6	Addisonova bolezen
46 (1. vzorec)	Ž	58	13,78	6,9	28,7	17,80		4,0	22,6	27,7	Addisonova bolezen
46 (2. vzorec)	Ž	58	16,2	6,9	28,7	17,80		1,6	9,0	15,0	Addisonova bolezen
47 (2. vzorec)	Ž	60	28,3	6,9	28,7	17,80		10,5	59,0	48,5	Addisonova bolezen
47 (1. vzorec)	Ž	60	1,6	6,9	28,7	17,80	Znižana	16,2	91,0	91,6	Addisonova bolezen
48 (1. vzorec)	Ž	60	1,4	6,9	28,7	17,80	Znižana	16,4	92,1	92,7	Addisonova bolezen
48 (2. vzorec)	Ž	60	2	6,9	28,7	17,80	Znižana	15,8	88,8	89,5	Addisonova bolezen
49 (2. vzorec)	Ž	61	5,4	5,8	27,3	16,55	Znižana	11,2	67,4	71,7	Addisonova bolezen
49 (1. vzorec)	Ž	61	9,5	5,8	27,3	16,55		7,1	42,6	50,2	Addisonova bolezen
50 (1. Vzorec)	M	63	11,6	13,5	30,5	22,00	Znižana	10,4	47,3	39,2	Addisonova bolezen
50 (2. Vzorec)	M	63	14,3	13,5	30,5	22,00		7,7	35,0	25,0	Addisonova bolezen
51 (2. vzorec)	M	65	10,9	13,5	30,5	22,00	Znižana	11,1	50,5	42,8	Addisonova bolezen

51 (1. vzorec)	M	65	8,2	13,5	30,5	22,00	Znižana	13,8	62,7	57,0	Addisonova bolezen
52 (2. vzorec)	Ž	71	1,2	4,8	24,2	14,50	Znižana	13,3	91,7	93,7	Addisonova bolezen
52 (1. vzorec)	Ž	71	3,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,4	78,6	83,7	Addisonova bolezen
53 (1. vzorec)	M	72	7,2	7,6	23,9	15,75	Znižana	8,6	54,3	62,2	Addisonova bolezen
53 (2. vzorec)	M	72	21,9	7,6	23,9	15,75		6,2	39,0	14,9	Addisonova bolezen
54 (2. vzorec)	Ž	73	7,3	4,8	24,2	14,50		7,2	49,7	61,7	Addisonova bolezen
54 (1. vzorec)	Ž	73	7,4	4,8	24,2	14,50		7,1	49,0	61,2	Addisonova bolezen
55 (1. vzorec)	Ž	75	3,2	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,3	77,9	83,2	Addisonova bolezen
55 (2. vzorec)	Ž	75	1,6	4,8	24,2	14,50	Znižana	12,9	89,0	91,6	Addisonova bolezen
56 (1. vzorec)	Ž	77	4,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,4	71,7	78,5	Addisonova bolezen
56 (2. vzorec)	Ž	77	8,1	4,8	24,2	14,50		6,4	44,1	57,5	Addisonova bolezen
56 (4. vzorec)	Ž	79	43,8	4,8	24,2	14,50	Zvišana	29,3	202,1	129,8	Addisonova bolezen
56 (3. vzorec)	Ž	79	4,7	4,8	24,2	14,50	Znižana	9,8	67,6	75,3	Addisonova bolezen
57 (1. vzorec)	M	77	6,3	6,9	22,5	14,70	Znižana	8,4	57,1	67,0	Addisonova bolezen
57 (2. vzorec)	Ž	77	7,6	4,8	24,2	14,50		6,9	47,6	60,1	Addisonova bolezen
58 (1. vzorec)	Ž	86	3,9	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,6	73,1	79,5	Addisonova bolezen
58 (2. vzorec)	Ž	86	9,4	4,8	24,2	14,50		5,1	35,2	50,7	Addisonova bolezen
59	Ž	25	10,3	20,8	64,8	42,80	Znižana	32,5	75,9	46,0	Addisonova bolezen
60	M	31	104,05	28,7	76,2	52,45	Zvišana	51,6	98,4	445,8	Cushing
61	Ž	45	56,89	12,8	34,3	23,55	Zvišana	33,3	141,6	198,4	Cushing
62	M	67	47,9	11,0	24,9	17,95	Zvišana	30,0	166,9	151,3	Cushing
63 (1. Vzorec)	M	42	37,1	24,6	58,0	41,30		4,2	10,2	94,6	Cushing
63 (2. Vzorec)	M	42	19,6	24,6	58,0	41,30	Znižana	21,7	52,5	2,8	Cushing
64 (1. Vzorec)	M	61	30,1	13,5	30,5	22,00		8,1	36,8	57,9	Cushing
64 (2. vzorec)	M	61	27,2	13,5	30,5	22,00		5,2	23,6	42,7	Cushing
65	M	43	73	24,6	58,0	41,30	Zvišana	31,7	76,8	282,9	Cushing
66	Ž	47	52,6	10,0	32,9	21,45	Zvišana	31,2	145,2	175,9	Cushing
67 (2. vzorec)	Ž	31	24,8	19,7	45,4	32,55		7,8	23,8	30,1	Cushing
67 (1. vzorec)	Ž	31	23,9	19,7	45,4	32,55		8,7	26,6	25,4	Cushing
68 (2. vzorec)	Ž	61	75,36	5,8	27,3	16,55	Zvišana	58,8	355,3	295,3	Cushing
68 (1. vzorec)	Ž	61	70,2	5,8	27,3	16,55	Zvišana	53,7	324,2	268,2	Cushing
69 (2. vzorec)	M	71	41,98	8,6	24,6	16,60	Zvišana	25,4	152,9	120,2	Cushing
69 (1. vzorec)	M	71	59,53	8,6	24,6	16,60	Zvišana	42,9	258,6	212,3	Cushing

70	M	65	75,98	13,5	30,5	22,00	Zvišana	54,0	245,4	298,6	Hirsutizem
71 (1. Vzorec)	Ž	40	43,2	16,2	39,1	27,65	Zvišana	15,6	56,2	126,6	Hirsutizem
72 (1.vzorec)	Ž	55	32,84	8,3	31,2	19,75	Zvišana	13,1	66,3	72,3	Hirsutizem
72 (2.vzorec)	Ž	55	50,46	8,3	31,2	19,75	Zvišana	30,7	155,5	164,7	Hirsutizem
73	Ž	66	27,6	4,8	24,2	14,50	Zvišana	13,1	90,3	44,8	Hirsutizem
74 (2. vzorec)	Ž	32	65,1	19,7	45,4	32,55	Zvišana	32,6	100,0	241,5	Hirsutizem
74 (1. vzorec)	Ž	32	55,8	19,7	45,4	32,55	Zvišana	23,3	71,4	192,7	Hirsutizem
75	Ž	64	35,8	5,8	27,3	16,55	Zvišana	19,3	116,3	87,8	Hirsutizem
76 (1. vzorec)	Ž	64	17,8	5,8	27,3	16,55		1,3	7,6	6,6	Hirsutizem
76 (2. vzorec)	Ž	64	27,6	5,8	27,3	16,55	Zvišana	11,1	66,8	44,8	Hirsutizem
77 (1. vzorec)	Ž	69	37,8	4,8	24,2	14,50	Zvišana	23,3	160,7	98,3	Hirsutizem
77 (2. vzorec)	Ž	69	5,5	4,8	24,2	14,50		9,0	62,1	71,1	Hirsutizem
78 (1. vzorec)	Ž	70	30,9	4,8	24,2	14,50	Zvišana	16,4	113,1	62,1	Hirsutizem
78 (2. vzorec)	Ž	70	35	4,8	24,2	14,50	Zvišana	20,5	141,4	83,6	Hirsutizem
79 (1. vzorec)	Ž	74	30,8	4,8	24,2	14,50	Zvišana	16,3	112,4	61,6	Hirsutizem
79 (2. vzorec)	Ž	74	16	4,8	24,2	14,50		1,5	10,3	16,1	Hirsutizem
80 (1. vzorec)	Ž	78	7,7	4,8	24,2	14,50		6,8	46,9	59,6	Hirsutizem
80 (2. vzorec)	Ž	78	23,2	4,8	24,2	14,50		8,7	60,0	21,7	Hirsutizem
81	M	18	44,98	15,6	77,3	46,45		1,5	3,2	135,9	
82	Ž	26	6,8	21,8	55,8	38,80	Znižana	32,0	82,5	64,3	
83	Ž	66	22,5	4,8	24,2	14,50		8,0	55,2	18,0	
84	Ž	68	6,1	4,8	24,2	14,50		8,4	57,9	68,0	
85 (1. vzorec)	Ž	30	23,2	21,8	55,8	38,80		15,6	40,2	21,7	
85 (2. Vzorec)	Ž	31	22,6	19,7	45,4	32,55		10,0	30,6	18,6	
86	Ž	38	12,8	16,2	39,1	27,65	Znižana	14,9	53,7	32,9	
87	Ž	40	19,5	16,2	39,1	27,65		8,2	29,5	2,3	
88	M	41	57,34	24,6	58,0	41,30		16,0	38,8	200,8	
89	M	44	25,2	24,6	58,0	41,30		16,1	39,0	32,2	
90	Ž	52	6,8	8,3	31,2	19,75	Znižana	13,0	65,6	64,3	
91	Ž	52	4,2	8,3	31,2	19,75	Znižana	15,6	78,7	78,0	
92	Ž	54	14,8	8,3	31,2	19,75		5,0	25,1	22,4	
93	Ž	55	41,1	8,3	31,2	19,75	Zvišana	21,4	108,1	115,6	
94	Ž	55	25,4	8,3	31,2	19,75		5,7	28,6	33,2	

95	Ž	56	3,8	6,9	28,7	17,80	Znižana	14,0	78,7	80,1	
96	Ž	56	19,6	6,9	28,7	17,80		1,8	10,1	2,8	
97	Ž	57	33,92	6,9	28,7	17,80	Zvišana	16,1	90,6	77,9	
98	Ž	60	76,12	6,9	28,7	17,80	Zvišana	58,3	327,6	299,3	
99	M	64	18,1	13,5	30,5	22,00		3,9	17,7	5,1	
100	M	65	0,4	13,5	30,5	22,00	Znižana	21,6	98,2	97,9	
101	M	65	22,2	13,5	30,5	22,00		0,2	0,9	16,5	
102	M	67	23,5	11,0	24,9	17,95		5,6	30,9	23,3	
103	M	67	4,9	11,0	24,9	17,95	Znižana	13,1	72,7	74,3	
104	Ž	68	10,3	4,8	24,2	14,50		4,2	29,0	46,0	
105	Ž	70	14,5	4,8	24,2	14,50		0,0	0,0	23,9	
106	Ž	70	14,51	4,8	24,2	14,50		0,0	0,1	23,9	
107	M	72	18,86	7,6	23,9	15,75		3,1	19,7	1,1	
108	M	78	39,5	6,9	22,5	14,70	Zvišana	24,8	168,7	107,2	
109	M	46	39	23,5	51,6	37,55		1,5	3,9	104,6	
110 (1. vzorec)	M	52	35,9	18,7	46,1	32,40		3,5	10,8	88,3	
110 (2. vzorec)	M	52	17,2	18,7	46,1	32,40	Znižana	15,2	46,9	9,8	
111	M	62	19,5	13,5	30,5	22,00		2,5	11,4	2,3	
112	M	67	17,7	11,0	24,9	17,95		0,3	1,4	7,2	
113	M	68	4,9	11,0	24,9	17,95	Znižana	13,1	72,7	74,3	
114	M	81	25,7	6,9	22,5	14,70	Zvišana	11,0	74,8	34,8	
115	M	21	36,4	23,9	93,6	58,75		22,4	38,0	90,9	
116	M	21	17,8	23,9	93,6	58,75	Znižana	41,0	69,7	6,6	
117	M	30	69,6	27,7	83,2	55,45		14,2	25,5	265,1	
118	M	30	28,2	27,7	83,2	55,45		27,3	49,1	47,9	
119	Ž	38	14,6	16,2	39,1	27,65	Znižana	13,1	47,2	23,4	
120	Ž	41	27,7	12,8	34,3	23,55		4,2	17,6	45,3	
121	Ž	42	21,5	12,8	34,3	23,55		2,1	8,7	12,8	
122	Ž	43	15,1	12,8	34,3	23,55		8,5	35,9	20,8	
123	Ž	47	21,6	10,0	32,9	21,45		0,2	0,7	13,3	
124	Ž	50	11,18	10,0	32,9	21,45		10,3	47,9	41,4	
125	M	51	19,4	18,7	46,1	32,40		13,0	40,1	1,8	
126	M	52	20,7	18,7	46,1	32,40		11,7	36,1	8,6	



127	M	53	34,6	18,7	46,1	32,40		2,2	6,8	81,5	
128 (1. vzorec)	Ž	54	34,53	8,3	31,2	19,75	Zvišana	14,8	74,8	81,1	
128 (3. vzorec)	Ž	54	62,73	8,3	31,2	19,75	Zvišana	43,0	217,6	229,1	
128 (2. vzorec)	Ž	54	26,74	8,3	31,2	19,75		7,0	35,4	40,3	
129	Ž	55	12,9	8,3	31,2	19,75		6,9	34,7	32,3	
130	Ž	57	6,5	6,9	28,7	17,80	Znižana	11,3	63,5	65,9	
131	M	57	17,1	16,6	37,4	27,00		9,9	36,7	10,3	
132	Ž	58	33,1	6,9	28,7	17,80	Zvišana	15,3	86,0	73,6	
133	M	58	42,52	16,6	37,4	27,00	Zvišana	15,5	57,5	123,0	
134	Ž	58	36,8	6,9	28,7	17,80	Zvišana	19,0	106,7	93,0	
135	Ž	59	13,5	6,9	28,7	17,80		4,3	24,2	29,2	
136	M	62	6,9	13,5	30,5	22,00	Znižana	15,1	68,6	63,8	
137	Ž	63	16,3	5,8	27,3	16,55		0,3	1,5	14,5	
138	Ž	64	9	5,8	27,3	16,55		7,6	45,6	52,8	
139	Ž	65	11,3	5,8	27,3	16,55		5,3	31,7	40,7	
140	Ž	65	16,2	5,8	27,3	16,55		0,4	2,1	15,0	
141	M	65	25,5	13,5	30,5	22,00		3,5	15,9	33,8	
142	M	65	6,5	13,5	30,5	22,00	Znižana	15,5	70,5	65,9	
143	Ž	66	21,1	4,8	24,2	14,50		6,6	45,5	10,7	
144	Ž	66	21,9	4,8	24,2	14,50		7,4	51,0	14,9	
145	M	70	49,19	11,0	24,9	17,95	Zvišana	31,2	174,0	158,0	
146	Ž	74	14,4	4,8	24,2	14,50		0,1	0,7	24,5	
147	Ž	74	20,89	4,8	24,2	14,50		6,4	44,1	9,6	
148	M	75	5,6	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,1	61,9	70,6	
149	M	77	3,3	6,9	22,5	14,70	Znižana	11,4	77,6	82,7	
150	M	20	14,7	15,6	77,3	46,45	Znižana	31,8	68,4	22,9	
151	Ž	24	24,5	20,8	64,8	42,80		18,3	42,8	28,5	
152	M	25	45,49	23,9	93,6	58,75		13,3	22,6	138,6	
153	Ž	28	41,01	21,8	55,8	38,80		2,2	5,7	115,1	
154	Ž	30	16,4	21,8	55,8	38,80	Znižana	22,4	57,7	14,0	
155	Ž	68	20	4,8	24,2	14,50		5,5	37,9	4,9	
156	M	49	20,15	23,5	51,6	37,55	Znižana	17,4	46,3	5,7	
157	Ž	54	8,5	8,3	31,2	19,75		11,3	57,0	55,4	

158	M	60	8,3	16,6	37,4	27,00	Znižana	18,7	69,3	56,5	
159	Ž	62	17,4	5,8	27,3	16,55		0,8	5,1	8,7	
160	Ž	65	9,3	5,8	27,3	16,55		7,3	43,8	51,2	
161	Ž	68	4,8	4,8	24,2	14,50		9,7	66,9	74,8	
162 (2. vzorec)	Ž	57	14,41	6,9	28,7	17,80		3,4	19,0	24,4	
162 (1. vzorec)	Ž	57	25,9	6,9	28,7	17,80		8,1	45,5	35,9	
163 (1. vzorec)	M	49	42,17	23,5	51,6	37,55		4,6	12,3	121,2	
163 (2. vzorec)	M	49	21,85	23,5	51,6	37,55	Znižana	15,7	41,8	14,6	
164 (1. vzorec)	Ž	56	3,7	6,9	28,7	17,80	Znižana	14,1	79,2	80,6	
164 (2. vzorec)	Ž	56	10,2	6,9	28,7	17,80		7,6	42,7	46,5	
165 (2. vzorec)	M	57	21,9	16,6	37,4	27,00		5,1	18,9	14,9	
165 (1. vzorec)	Ž	57	21	6,9	28,7	17,80		3,2	18,0	10,2	
166	M	58	30,8	16,6	37,4	27,00		3,8	14,1	61,6	
167	Ž	64	8,6	5,8	27,3	16,55		8,0	48,0	54,9	
168	Ž	61	7,2	5,8	27,3	16,55		9,4	56,5	62,2	

**Preglednica IV: Statistični podatki preglednice III**

Povprečna starost pacientov (leta):	56
Povprečna vrednost 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24$ ur)	19,06
Standardna deviacija 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24$ ur)	18,48
Število pacientov, ki odstopa od normalnih vrednosti	98 pacientov oz. 58 % pacientov
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri Addisonovi bolezni (%)	69,92
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri Cushingu (%)	126,22
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri hirsutizmu (%)	93,48

Naslednja preglednica, »Preglednica V« prikazuje paciente, mlajše od 18 let, ki so imeli naročeno preiskavo 17-KS v dnevnem urinu med letoma 2007 in 2009.

**Preglednica V: Pacienti, mlajši od 18 let**

Zaporedna številka pacienta	Spol	Starost (let)	17-KS – dU [ $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ ]	Referenčne vrednosti (od–do) [ $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ ]		Povprečje referenčnih vrednosti	Vrednost 17-KS je:	Absolutno odstopanje od normalnih vrednosti	Relativno odstopanje od normalnih vrednosti (%)	Odstopanje od povprečne vrednosti (%)
169	Ž	0	7,9	0,0	4,0	2,00	Zvišana	5,9	295,0	58,6
170 (2. vzorec)	Ž	2	8,6	0,3	6,2	3,25	Zvišana	5,4	164,6	54,9
170 (1. vzorec)	Ž	2	6,2	0,3	6,2	3,25		3,0	90,8	67,5
171	Ž	15	2,5	13,1	49,2	31,15	Znižana	28,7	92,0	86,9
172	Ž	17	5,0	15,6	63,0	39,30	Znižana	34,3	87,3	73,8

**Preglednica VI: Statistični podatki preglednice V**

Povprečna starost pacientov (leta)	7
Povprečna vrednost 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ )	6,04
Standardna deviacija 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ )	2,43
Število pacientov, ki odstopa od normalnih vrednosti	4 pacienti oz. vsi pacienti

**Preglednica VII: Statistični podatki vseh pacientov (preglednica III in V skupaj)**

Povprečna starost pacientov (leta)	55
Povprečna vrednost 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ )	18,79
Standardna deviacija 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ur}$ )	18,39
Število pacientov, ki odstopa od normalnih vrednosti	140 pacientov oz. 59 %

Sledi »Preglednica VIII«, v kateri so zbrani pacienti, ki so oddali le en vzorec urina, in pacienti, ki so oddali več vzorcev urina, vendar je v preglednico vključen le prvi vzorec. V to preglednico so vključeni le pacienti, katerih diagnoze smo uspeli pridobiti.

**Preglednica VIII: Pacienti z diagnozami in prvimi vzorci**

Zaporedna številka pacienta	Spol	Starost (let)	17-KS – dU [μmol/24ur]	Referenčne vrednosti (od–do) [μmol/24 ur]		Povprečje referenčnih vrednosti	Vrednost 17-KS je:	Absolutno odstopanje od normalnih vrednosti	Relativno odstopanje od normalnih vrednosti (%)	Odstopanje od povprečne vrednosti (%)	Diagnoza
1	Ž	41	3,7	12,8	34,3	23,55	Znižana	19,9	84,3	78,9	Addisonova bolezen
2	M	44	14,4	24,6	58,0	41,30	Znižana	26,9	65,1	17,7	Addisonova bolezen
3	Ž	21	14,5	20,8	64,8	42,80	Znižana	28,3	66,1	17,2	Addisonova bolezen
4 (1. vzorec)	M	21	15,1	23,9	93,6	58,75	Znižana	43,7	74,3	13,7	Addisonova bolezen
5 (1. vzorec)	Ž	33	0,6	19,7	45,4	32,55	Znižana	32,0	98,2	96,6	Addisonova bolezen
6	M	41	2,4	24,6	58,0	41,30	Znižana	38,9	94,2	86,3	Addisonova bolezen
7 (1. vzorec)	Ž	47	4,9	10,0	32,9	21,45	Znižana	16,6	77,2	72,0	Addisonova bolezen
8	M	57	3,6	16,6	37,4	27,00	Znižana	23,4	86,7	79,4	Addisonova bolezen
9 (1. vzorec)	Ž	53	7,7	8,3	31,2	19,75	Znižana	12,1	61,0	56,0	Addisonova bolezen
10 (1. vzorec)	Ž	53	5,4	8,3	31,2	19,75	Znižana	14,4	72,7	69,2	Addisonova bolezen
11	M	59	4,3	16,6	37,4	27,00	Znižana	22,7	84,1	75,4	Addisonova bolezen
12 (1. vzorec)	Ž	68	4,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,4	71,7	76,6	Addisonova bolezen
13 (1. vzorec)	M	71	5,2	8,6	24,6	16,60	Znižana	11,4	68,7	70,3	Addisonova bolezen
14 (1. vzorec)	M	71	12,3	8,6	24,6	16,60		4,3	25,9	29,7	Addisonova bolezen
15 (1.vzorec)	Ž	72	3,5	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,0	75,9	80,0	Addisonova bolezen
16 (1. vzorec)	M	73	6,6	6,9	22,5	14,70	Znižana	8,1	55,1	62,3	Addisonova bolezen
17 (1. vzorec)	M	76	4,9	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,8	66,7	72,0	Addisonova bolezen
18 (1. vzorec)	Ž	79	6,5	4,8	24,2	14,50		8,0	55,2	62,9	Addisonova bolezen
19	Ž	80	1,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	13,4	92,4	93,7	Addisonova bolezen
20(1. vzorec)	Ž	82	11,1	4,8	24,2	14,50		3,4	23,4	36,6	Addisonova bolezen
21	M	30	6,4	27,7	83,2	55,45	Znižana	49,1	88,5	63,4	Addisonova bolezen
22 (1. vzorec)	M	32	21,1	28,7	76,2	52,45	Znižana	31,4	59,8	20,5	Addisonova bolezen
23	M	35	5,4	28,7	76,2	52,45	Znižana	47,1	89,7	69,2	Addisonova bolezen

24	M	42	15,3	24,6	58,0	41,30	Znižana	26,0	63,0	12,6	Addisonova bolezen
25	Ž	42	57,96	12,8	34,3	23,55	Zvišana	34,4	146,1	231,1	Addisonova bolezen
26 (1. vzorec)	Ž	46	15,2	10,0	32,9	21,45		6,3	29,1	13,2	Addisonova bolezen
27	M	47	5,3	23,5	51,6	37,55	Znižana	32,3	85,9	69,7	Addisonova bolezen
28	M	50	1,2	23,5	51,6	37,55	Znižana	36,4	96,8	93,1	Addisonova bolezen
29	M	56	6,4	16,6	37,4	27,00	Znižana	20,6	76,3	63,4	Addisonova bolezen
30	M	58	4,3	16,6	37,4	27,00	Znižana	22,7	84,1	75,4	Addisonova bolezen
31	M	68	1,2	11,0	24,9	17,95	Znižana	16,8	93,3	93,1	Addisonova bolezen
32	Ž	71	3,3	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,2	77,2	81,1	Addisonova bolezen
33	M	79	0,3	6,9	22,5	14,70	Znižana	14,4	98,0	98,3	Addisonova bolezen
34 (1. vzorec)	M	82	5,7	6,9	22,5	14,70	Znižana	9,0	61,2	67,4	Addisonova bolezen
35 (1. vzorec)	Ž	29	1,9	21,8	55,8	38,80	Znižana	36,9	95,1	89,1	Addisonova bolezen
36 (1. vzorec)	Ž	50	2,5	10,0	32,9	21,45	Znižana	19,0	88,3	85,7	Addisonova bolezen
37	Ž	30	7,4	21,8	55,8	38,80	Znižana	31,4	80,9	57,7	Addisonova bolezen
38	M	68	2,42	11,0	24,9	17,95	Znižana	15,5	86,5	86,2	Addisonova bolezen
39	Ž	19	2,2	15,6	63,0	39,30	Znižana	37,1	94,4	87,4	Addisonova bolezen
40 (1. vzorec)	M	21	20,8	23,9	93,6	58,75	Znižana	38,0	64,6	18,8	Addisonova bolezen
41 (1. Vzorec)	Ž	26	12,2	21,8	55,8	38,80	Znižana	26,6	68,6	30,3	Addisonova bolezen
42 (1. vzorec)	Ž	33	6,1	19,7	45,4	32,55	Znižana	26,5	81,3	65,2	Addisonova bolezen
43 (1. vzorec)	Ž	49	7,2	10,0	32,9	21,45	Znižana	14,3	66,4	58,9	Addisonova bolezen
44 (1. vzorec)	Ž	54	8	8,3	31,2	19,75	Znižana	11,8	59,5	54,3	Addisonova bolezen
45 (1. Vzorec)	M	55	5,6	18,7	46,1	32,40	Znižana	26,8	82,7	68,0	Addisonova bolezen
46 (1. vzorec)	Ž	58	13,78	6,9	28,7	17,80		4,0	22,6	21,3	Addisonova bolezen
47 (1. vzorec)	Ž	60	1,6	6,9	28,7	17,80	Znižana	16,2	91,0	90,9	Addisonova bolezen
48 (1. vzorec)	Ž	60	1,4	6,9	28,7	17,80	Znižana	16,4	92,1	92,0	Addisonova bolezen
49 (1. vzorec)	Ž	61	9,5	5,8	27,3	16,55		7,1	42,6	45,7	Addisonova bolezen
50 (1. Vzorec)	M	63	11,6	13,5	30,5	22,00	Znižana	10,4	47,3	33,7	Addisonova bolezen
51 (1. vzorec)	M	65	8,2	13,5	30,5	22,00	Znižana	13,8	62,7	53,2	Addisonova bolezen
52 (1. vzorec)	Ž	71	3,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,4	78,6	82,3	Addisonova bolezen
53 (1. vzorec)	M	72	7,2	7,6	23,9	15,75	Znižana	8,6	54,3	58,9	Addisonova bolezen
54 (1. vzorec)	Ž	73	7,4	4,8	24,2	14,50		7,1	49,0	57,7	Addisonova bolezen
55 (1. vzorec)	Ž	75	3,2	4,8	24,2	14,50	Znižana	11,3	77,9	81,7	Addisonova bolezen
56 (1. vzorec)	Ž	77	4,1	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,4	71,7	76,6	Addisonova bolezen

57 (1. vzorec)	M	77	6,3	6,9	22,5	14,70	Znižana	8,4	57,1	64,0	Addisonova bolezen
58 (1. vzorec)	Ž	86	3,9	4,8	24,2	14,50	Znižana	10,6	73,1	77,7	Addisonova bolezen
59	Ž	25	10,3	20,8	64,8	42,80	Znižana	32,5	75,9	41,2	Addisonova bolezen
60	M	31	104,05	28,7	76,2	52,45	Zvišana	51,6	98,4	494,4	Cushing
61	Ž	45	56,89	12,8	34,3	23,55	Zvišana	33,3	141,6	225,0	Cushing
62	M	67	47,9	11,0	24,9	17,95	Zvišana	30,0	166,9	173,6	Cushing
63 (1. Vzorec)	M	42	37,1	24,6	58,0	41,30		4,2	10,2	111,9	Cushing
64 (1. Vzorec)	M	61	30,1	13,5	30,5	22,00		8,1	36,8	72,0	Cushing
65	M	43	73	24,6	58,0	41,30	Zvišana	31,7	76,8	317,0	Cushing
66	Ž	47	52,6	10,0	32,9	21,45	Zvišana	31,2	145,2	200,5	Cushing
67 (1. vzorec)	Ž	31	23,9	19,7	45,4	32,55		8,7	26,6	36,5	Cushing
68 (1. vzorec)	Ž	61	70,2	5,8	27,3	16,55	Zvišana	53,7	324,2	301,0	Cushing
69 (1. vzorec)	M	71	59,53	8,6	24,6	16,60	Zvišana	42,9	258,6	240,1	Cushing
70	M	65	75,98	13,5	30,5	22,00	Zvišana	54,0	245,4	334,1	Hirsutizem
71 (1. Vzorec)	Ž	40	43,2	16,2	39,1	27,65	Zvišana	15,6	56,2	146,8	Hirsutizem
72 (1.vzorec)	Ž	55	32,84	8,3	31,2	19,75	Zvišana	13,1	66,3	87,6	Hirsutizem
73	Ž	66	27,6	4,8	24,2	14,50	Zvišana	13,1	90,3	57,7	Hirsutizem
74 (1. vzorec)	Ž	32	55,8	19,7	45,4	32,55	Zvišana	23,3	71,4	218,8	Hirsutizem
75	Ž	64	35,8	5,8	27,3	16,55	Zvišana	19,3	116,3	104,5	Hirsutizem
76 (1. vzorec)	Ž	64	17,8	5,8	27,3	16,55		1,3	7,6	1,7	Hirsutizem
77 (1. vzorec)	Ž	69	37,8	4,8	24,2	14,50	Zvišana	23,3	160,7	115,9	Hirsutizem
78 (1. vzorec)	Ž	70	30,9	4,8	24,2	14,50	Zvišana	16,4	113,1	76,5	Hirsutizem
79 (1. vzorec)	Ž	74	30,8	4,8	24,2	14,50	Zvišana	16,3	112,4	76,0	Hirsutizem
80 (1. vzorec)	Ž	78	7,7	4,8	24,2	14,50		6,8	46,9	56,0	Hirsutizem

**Preglednica IX: Statistični podatki preglednice VIII**

Povprečna starost pacientov (leta)	55
Povprečna vrednost 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$ )	17,50
Standardna deviacija 17-KS v dU ( $\mu\text{mol}/24\text{ ur}$ )	21,41
Število pacientov, ki odstopa od normalnih vrednosti	68 pacientov oz. 85 %
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri Addisonovi bolezni (%)	73,09
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri Cushingu (%)	128,51
Povprečno odstopanje od normalnih vrednosti pri hirsutizmu (%)	98,78



## 4. 2. Izračuni

Nadalje bomo s t-testi primerjali povprečne vrednosti 17-KS v urinu med posameznimi skupinami diagnoz in s tem bomo ugotovili, ali se statistično razlikujejo ali ne.

### 4. 2. 1. Primerjava Addisonove bolezni in Cushingovega sindroma

#### Addisonova bolezen

Število pacientov z Addisonovo boleznijo ( $n_1$ ) = 59

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_1$ ) = 7,61  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_1$ ) = 8,24  $\mu\text{mol}/24$  ur

#### Cushingov sindrom

Število pacientov s Cushingovim sindromom ( $n_2$ ) = 10

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_2$ ) = 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_2$ ) = 23,44  $\mu\text{mol}/24$  ur

Preden uporabimo t-test razlike povprečij dveh vzorcev, moramo dokazati podobnost varianc. To storimo s F testom.

Po naslednji formuli izračunamo F eksperimentalno ( $F_{\text{exp}}$ ):

$$F_{\text{exp}} = \frac{s_1^2}{s_2^2} = 8,09$$

Izračunajmo še F tabelarično ( $F_{\text{tab}}$ ). Število prostostnih stopenj ( $m$ ) =  $n - 1$  in dobimo, da je za Cushingov sindrom  $m_1 = 9$  in za Addisonovo bolezen  $m_2 = 58$ . Vzeli bomo dvostransko tveganje in stopnjo tveganja ( $\alpha$ ) = 0,05. V tabeli F distribucije (39) odčitamo, da je  $F_{\text{tab}}$  = cca. 2,381.

Če je  $F_{\text{exp}}$  manjše od  $F_{\text{tab}}$  ( $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$ ), pomeni, da med variancama obeh vzorcev ni signifikantnih razlik, torej sta varianci podobni in lahko uporabimo t-test. Pri analizi naših podatkov smo ugotovili, da je  $F_{\text{exp}}$  večje od  $F_{\text{tab}}$ , torej obstajajo razlike med variancama, zato ne moremo uporabiti navadnega t-testa razlik povprečij dveh vzorcev, ampak uporabimo t-test, ki se uporablja pri dveh skupinah, ki imata različne variance.

Izračunajmo  $t_{\text{exp}}$ , ki se izračuna naslednje:  $t'_{\text{exp}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} = 6,40$

Vzeli bomo dvostransko tveganje pri stopnji tveganja ( $\alpha$ ) 0,05. Izračunati moramo še število prostostnih stopenj ( $m$ ):

$$m_1 = n_1 - 1 = 58$$

$$m_2 = n_2 - 1 = 9$$

Iz tabele t (40) odčitajmo pri  $m_1$   $t_1$  ki je 2,00, ter pri  $m_2$   $t_2$ , ki je 2,26. Izračunajmo  $t_{tab}$ , pri čemer rabimo  $w_1$  in  $w_2$ , ki se izračunata po naslednjih dveh formulah:

$$w_1 = \frac{s_1^2}{n_1} = 1,15 \qquad w_2 = \frac{s_2^2}{n_2} = 54,94$$

$$t_{tab} = \frac{(w_1 \times t_1 + w_2 \times t_2)}{(w_1 + w_2)} = 2,25$$

$t_{exp} < t_{tab}$  pomeni, da ni signifikantnih razlik. V našem primeru je 6,40 večje od 2,25, kar pomeni, da se povprečji med seboj statistično razlikujeta (12).

#### 4. 2. 2. Primerjava Addisonove bolezni in hirsutizma

##### Addisonova bolezen

Število pacientov z Addisonovo boleznijo ( $n_1$ ) = 59

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_1$ ) = 7,61  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_1$ ) = 8,24  $\mu\text{mol}/24$  ur

##### Hirsutizem

Število pacientov z hirsutizmom ( $n_2$ ) = 11

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_2$ ) = 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_2$ ) = 18,20  $\mu\text{mol}/24$  ur

Preden uporabimo t-test, moramo dokazati podobnost varianc. To storimo s F testom.

Po naslednji formuli izračunamo F eksperimentalno ( $F_{exp}$ ):

$$F_{exp} = \frac{s_1^2}{s_2^2} = 4,88$$

Izračunajmo še F tabelarično ( $F_{tab}$ ). To storimo tako, da najprej izračunamo število prostostnih stopenj ( $m$ ) =  $n - 1$ . Za Addisonovo bolezen je  $m_1 = 58$  in za hirsutizem je  $m_2 = 10$ . Vzeli bomo dvostransko tveganje in stopnjo tveganja ( $\alpha$ ) = 0,05. V tabeli F distribucije (39) odčitamo, da je  $F_{tab}$  = cca. 2,317.

Če je  $F_{exp}$  manjše od  $F_{tab}$  ( $F_{exp} < F_{tab}$ ), pomeni, da med variancama obeh vzorcev ni signifikantnih razlik, torej sta varianci podobni in lahko računamo s t-testom. V našem

primeru vidimo, da je  $F_{\text{exp}}$  večje od  $F_{\text{tab}}$ , kar pomeni, da so razlike med variancama, zato bomo uporabili t-test, ki upošteva, da so variance dveh skupin različne. Izračunajmo  $t_{\text{exp}}$ :

$$t'_{\text{exp}} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}} = 5,08$$

Vzeli bomo dvostransko tveganje pri stopnji tveganja ( $\alpha$ ) 0,05. Izračunati moramo še število prostostnih stopenj ( $m$ ):

$$m_1 = n_1 - 1 = 58$$

$$m_2 = n_2 - 1 = 10$$

Sedaj odčitajmo iz tabele t (40) pri  $m_1$   $t_1$ , ki je 2,00, ter pri  $m_2$   $t_2$ , ki je 2,23.

Izračunajmo  $t_{\text{tab}}$ , pri čemer rabimo  $w_1$  in  $w_2$ , ki se izračunata po naslednjih dveh formulah:

$$w_1 = \frac{s_1^2}{n_1} = 1,15 \qquad w_2 = \frac{s_2^2}{n_2} = 30,11$$

$$t_{\text{tab}} = \frac{(w_1 \times t_1 + w_2 \times t_2)}{(w_1 + w_2)} = 2,22$$

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$  pomeni da ni signifikantnih razlik. V našem primeru je 5,08 večje od 2,22, kar pomeni, da se povprečji med seboj statistično razlikujeta (12).

#### **4. 2. 3. Primerjava Cushingovega sindroma in hirsutizma**

##### Cushingov sindrom

Število pacientov s Cushingovim sindromom ( $n_1$ ) = 10

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_1$ ) = 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_1$ ) = 23,44  $\mu\text{mol}/24$  ur

##### Hirsutizem

Število pacientov s hirsutizmom ( $n_2$ ) = 11

Povprečna vrednost 17-KS v urinu ( $\bar{x}_2$ ) = 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur

Standardna deviacija 17-KS v urinu ( $s_2$ ) = 18,20  $\mu\text{mol}/24$  ur

Preden uporabimo t-test, moramo dokazati podobnost varianc.

Po naslednji formuli izračunamo F eksperimentalno ( $F_{\text{exp}}$ ):

$$F_{\text{exp}} = \frac{s_1^2}{s_2^2} = 1,7$$

Izračunajmo še F tabelarično ( $F_{\text{tab}}$ ). Število prostostnih stopenj se izračuna ( $m$ ) =  $n - 1$ . Za Cushingov sindrom je  $m_1 = 9$  in za hirsutizem je  $m_2 = 10$ . Vzeli bomo dvostransko tveganje in stopnjo tveganja ( $\alpha$ ) = 0,05. V tabeli F distribucije (39) odčitamo, da je  $F_{\text{tab}} = 3,779$ .

Če je  $F_{\text{exp}}$  manjše od  $F_{\text{tab}}$  ( $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$ ), pomeni, da med variancama obeh vzorcev ni significantnih razlik, torej sta varianci podobni in za izračun uporabimo t-test. V našem primeru vidimo, da je 1,7 res manjše od 3,779, zato bomo v nadaljnjih izračunih uporabili t-test razlike povprečij dveh vzorcev.

Izračunajmo skupno varianco ( $s_s^2$ ):

$$s_s^2 = \frac{(n_1 - 1) \times s_1^2 + (n_2 - 1) \times s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 434,6$$

Sedaj izračunajmo  $t_{\text{exp}}$ :

$$t_{\text{exp}} = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{s_s^2/n_1 + s_s^2/n_2}} = 2,14$$

Spet bomo vzeli dvostransko tveganje pri stopnji tveganja ( $\alpha$ ) 0,05. Izračunati moramo še število prostostnih stopenj ( $m$ ):

$$m = (n_1 - 1) + (n_2 - 1) = 19$$

Sedaj lahko iz tabele t distribucije (40) odčitamo  $t_{\text{tab}}$ , ki znaša  $t_{\text{tab}} = 2,093$ .

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$  pomeni, da ni significantnih razlik. V našem primeru je 2,14 večje od 2,093, kar pomeni, da se povprečji med seboj statistično razlikujeta (12).

#### **4. 2. 4. Statistični podatki Addisonove bolezni**

V literaturi navajajo, da so pri Addisonovi bolezni vrednosti 17-KS v urinu znižane (11). Podali bomo nekaj statističnih rezultatov, ki smo jih izračunali iz populacije pacientov z Addisonovo boleznijo iz zgornje preglednice VIII: povprečna vrednost 17-KS v dnevnem urinu pri bolnikih z Addisonovo boleznijo je 7,61  $\mu\text{mol}/24$  ur. Število tistih, ki imajo vrednost znižano, je 51 od 59 pacientov oz. 86,44 % pacientov.

Povprečna starost pacientov z Addisonovo boleznijo je 55 let. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnikov z Addisonovo boleznijo se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 72 %.

#### **4. 2. 5. Statistični podatki Cushingovega sindroma**

Pri Cushingovem sindromu v literaturi poročajo o zvišanih koncentracijah 17-KS v dnevnem urinu (11). Spet bomo navedli statistične rezultate za zgornjo preglednico VIII: Povprečna vrednost 17-KS v dnevnem urinu pacientov s Cushingom je 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur. Zvišano koncentracijo 17-KS ima 7 od 10 pacientov oz. 70 % pacientov. Povprečna starost pacientov s Cushingom je 50 let. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnikov s Cushingovim sindromom se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 80 %.

#### **4. 2. 6. Statistični podatki hirsutizma**

Hirsutizem ne moremo obravnavati kot diagnoze zaradi tega, ker je hirsutizem lahko posledica različnih bolezni, se pravi, da je hirsutizem znak nekega dogajanja v telesu (se opazi, tako kot naprimer mozolji, oteklina). Je pa v literaturi zaznati, da so koncentracije 17-KS v urinu zvišane pri pacientkah z hirsutizmom (41).

Tako kot doslej bomo tudi zdaj podali naslednje statistične rezultate: povprečna vrednost 17-KS v urinu je 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur. Število tistih, ki imajo vrednost zvišano, pa je 82 %. Povprečna starost pacientk z hirsutizmom je 62 let. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnic z hirsutizmom se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 98 %.

## Preglednica X: Referenčne vrednosti

Starost v letih	Snovna koncentracija 17-KS v dU
Manj kot eno leto	0–4 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
1	0,0–5,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
2	0,3–6,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
3	0,6–8,6 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
4	1,0–10,4 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
5	1,7–12,1 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
6	2,4–14,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
7	3,1–16,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
8	3,8–18,3 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
9	4,8–21,4 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
10	6,2–24,9 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
11	7,6–29,1 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
12	9,0–33,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
13	10,4–38,1 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
14	11,7–43,6 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
15	13,1–49,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
16	15,6–52,0 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
Starost v letih	Snovna koncentracija 17-KS v dU
	Moški
16–20	15,6–77,3 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
21–25	23,9–93,6 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
26–30	27,7–83,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
31–35	28,7–76,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
36–40	27,7–69,3 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
41–45	24,6–58,0 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
46–50	23,5–51,6 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
51–55	18,7–46,1 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
56–60	16,6–37,4 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
61–65	13,5–30,5 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
66–70	11,0–24,9 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$

---

71	8,6–24,6 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
72	7,6–23,9 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
od 73 dalje	6,9–22,5 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
Starost v letih	Snovna koncentracija 17-KS v dU
	Ženske
16–20	15,6–63,0 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
21–25	20,8–64,8 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
26–30	21,8–55,8 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
31–35	19,7–45,4 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
36–40	16,2–39,1 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
41–45	12,8–34,3 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
46–50	10,0–32,9 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
51–55	8,3–31,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
56–60	6,9–28,7 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
61–65	5,8–27,3 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$
66–70 in dalje	4,8–24,2 $\mu\text{mol}/24\text{ur}$

## 5. RAZPRAVA

V literaturi lahko zasledimo številne članke o prisotnosti in analizi 17-KS v urinu in opaziti je, da so članki bili napisani že kar nekaj desetletij nazaj, iz tega lahko sklepamo, da so preiskavo 17-KS v urinu pogosteje uporabljali v preteklosti. V sedanjem času se bolj uporabljajo preiskave 17-KS v krvi.

Pri majhnih otrocih nastopi težava, če jim hočemo odvzeti kri, ker to predstavlja velik stres za njih, zato je lažje zbiranje 24-urnega urina.

V našo raziskavo smo vključili le skupino pacientov (iz preglednice VIII), kjer so podane diagnoze pacientov, katerim je bila določena koncentracija 17-KS pred katerokoli terapijo oziroma obremenilnimi testi. V naši raziskavi smo zbrali 59 pacientov z Addisonovo boleznijo, od teh je imelo vrednost 17-KS v dnevnem urinu znižano kar 51 pacientov, torej 86 % pacientov. Iz tega podatka lahko sklepamo, da je v splošnem za Addisonovo bolezen značilna znižana vrednost 17-KS v dnevnem urinu. Normalno vrednost 17-KS je imelo 7 pacientov oziroma 12 % pacientov. Zvišano vrednost pa je imel le en pacient, torej 2 % pacientov. Glede na to, da je imel samo en pacient vrednost zvišano, sklepamo na morebitno napako pri vnašanju rezultatov v preglednico. Če pogledamo povprečno vrednost 17-KS v dnevnem urinu bolnikov z Addisonovo boleznijo, ki je  $7,61 \mu\text{mol}/24 \text{ ur}$ , pri povprečni starosti 55 let, ugotovimo, da je vrednost pri bolnikih v primerjavi z zdravimi znižana za 72 %. Avtor Gerson R. Biskind je navedel v svojem članku (41) dva pacienta z Addisonovo boleznijo. Opisal je moškega, starega 42 let, ki je imel vrednost 17-KS v urinu  $9,1 \mu\text{mol}/24 \text{ ur}$ , kar je glede na referenčne vrednosti znižano za 78 %. Naslednji primer opisuje 49 let starega moškega, ki je imel v urinu koncentracijo 17-KS  $4,2 \mu\text{mol}/24 \text{ ur}$ . Če pogledamo referenčne vrednosti, vidimo, da gre za znižano vrednost, ki se od koncentracije zdravih ljudi razlikuje za 89 %. Temu bolniku se je merila koncentracija 17-KS v fazi Addisonove krize. Na podlagi teh primerov lahko zaključimo, da smo dobili z naštetimi primeri podobne vrednosti in da je na splošno pri Addisonovih bolnikih res vrednost 17-KS znižana.

Število pacientov s Cushingovim sindromom v naši preiskovani skupini je bilo 10. Od teh desetih pacientov jih je imelo vrednost 17-KS v dnevnem urinu zvišanih 7, to je 70 % pacientov. Pacienti s Cushingovim sindromom, ki so imeli normalne vrednosti 17-KS v urinu, so bili trije pacienti od desetih, torej 30 % pacientov. Povprečna vrednost 17-KS v urinu pacientov s Cushingovim sindromom se pri povprečni starosti teh bolnikov razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 80 %. Iz vsega tega lahko zaključimo, da so pri



bolnikih s Cushingovim sindromom vrednosti na splošno povišane, medtem ko je opaziti kar nekaj pacientov z normalnimi vrednostmi. V članku (41), ki je bil omenjen pri Addisonovi bolezni zgoraj, smo zaznali tudi nekaj opisov vrednosti 17-KS v urinu pri pacientih s Cushingom, in sicer omenimo primer 3 v članku. Opisana je ženska, stara 39 let, kateri so v urinu izmerili koncentracijo 17-KS kar 218,4  $\mu\text{mol}/24$  ur. Gre pa za pacientko s Cushingovim sindromom, ki je bil povzročen s tumorjem skorje nadledvične žleze. Če primerjamo to vrednost z referenčnimi, vidimo, da je vrednost 17-KS zvišana za kar 690 %. V članku so omenili tudi vrednosti 17-KS pri pacientih s Cushingom, ki niso povzročeni s tumorjem skorje nadledvičnih žlez, in sicer se te vrednosti gibljejo med 24,5 do 129,5  $\mu\text{mol}/24$  ur. Če pogledamo spodnjo mejo in jo primerjamo z referenčnimi, vidimo, da je še v referenčnem intervalu, kar se tiče zgornje meje, pa je zvišana. Torej je iz članka moč ugotoviti, da so pri Cushingovem sindromu vrednosti lahko zvišane pri večini primerov, obstajajo pa pacienti, ki imajo normalne 17-KS v urinu. Če primerjamo naše rezultate z rezultati iz članka, lahko zaključimo, da naši rezultati niso podobni primeru 3, kar lahko pove, da nihče od pacientov ni imel tumorja nadledvičnih žlez, če pa primerjamo vrednosti pacientov, ki niso imeli tumorja skorje nadledvičnih žlez, pa lahko rečemo, da so vrednosti pri pacientih iz članka malo višje od naših pacientov. Vzrok za to je lahko ravno to, da so se merile pri pacientih iz članka vrednosti celotnih 17-KS, v naših rezultatih pa so navedeni prosti 17-KS. V naši skupini bolnic s hirsutizmom smo zbrali 11 pacientk, od katerih je imelo zvišano vrednost 17-KS devet pacientk oz. 82 % pacientk. Od teh 11 pacientk sta imeli normalno vrednost 17-KS dve pacientki oziroma, če podamo v %, je to 18 % pacientov. Povprečna vrednost 17-KS v dnevem urinu bolnic z hirsutizmom pri povprečni starosti 62 let se razlikuje od povprečne koncentracije pri zdravih za 98 %, kar pomeni, da je vrednost bolnic zvišana od referenčnih vrednosti za 98 %. V članku (44) je omenjen primer (primer 4) bolnice z hirsutizmom, stare 28 let. Vzrok za pojav hirsutizma navajajo adenom nadledvične žleze. Preden so pacientki odstranili adenom, so ji izmerili vrednosti 17-KS 287,35  $\mu\text{mol}/24$  ur in to so storili še nekaj dni kasneje. Vrednost 17-KS je bila 217,7  $\mu\text{mol}/24$  ur. Lahko bi sklepali, da je vzrok za to variiranje v tem, da so vrednosti 17-KS v urinu ob različnih časih dneva in ob različnih dnevih različne ali pa so pacientki dali kakšno terapijo in so se ji zaradi tega znižale. Kljub vsemu, če primerjamo z referenčnimi vrednostmi, sta obe našeti vrednosti zelo visoki. Odstopata kar za 641 % in za 461 %. Poročajo, da so se 17-KS v urinu znižali po odstranitvi tumorja. V članku je omenjeno, da so lahko vrednosti 17-KS normalne, v splošnem pa so večinoma zvišane.

Omenjajo tudi, če se hirsutizem razvije po puberteti, vrednosti 17-KS ne presegajo 129,5  $\mu\text{mol}/24$  ur, če pa se pojavi pred puberteto, pa so vrednosti pod 350  $\mu\text{mol}/24$  ur. V članku smo zasledili tudi podatek, da je pri tumorjih skorje nadledvične žleze pogosto vrednost 17-KS več kot 350  $\mu\text{mol}/24$  ur. Če primerjamo naše vrednosti, ki so bile za naše bolnice v povprečju 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur pri povprečni starosti bolnic 62 let, vidimo, da so naše bolnice v primerjavi z vrednostmi, podanimi v članku za bolnice po puberteti, primerljive. Moramo poudariti, da je preiskovana skupina naših pacientov zelo majhna, zato je tudi težko operirati s takšno količino podatkov. Če primerjamo Addisonovo bolezen in Cushingov sindrom, ugotovimo, da se povprečji med seboj statistično razlikujeta, kar nam pove, da so vrednosti Addisonove bolezni drugačne od Cushingovega sindroma, kar pa ni nenavadno, saj se pri Addisonovi bolezni v večini primerov pojavljajo znižane vrednosti, pri Cushingu pa povišane. Primerjava Addisonove bolezni in hirsutizma nam je dala isti rezultat, se pravi, da se povprečji obeh diagnoz med seboj statistično razlikujeta. Kot v prejšnjem primeru lahko zaključimo z istim razlogom, saj so pri Addisonovi bolezni vrednosti 17-KS znižane, pri hirsutizmu pa povišane. Ostala nam je še primerjava Cushingovega sindroma ter hirsutizma in rezultat pri t-testih dveh neodvisnih vzorcev je bil, da se povprečji skupin med seboj razlikujeta. Pri Cushingovem sindromu je bilo povprečje vrednosti 17-KS 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur, pri hirsutizmu pa 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur, kar nam pove, da je pri Cushingovem sindromu statistično zaznati višje vrednosti 17-KS v urinu kot pa pri hirsutizmu. Najbrž je vzrok za to, da so pri hirsutizmu bolnice ženske, ki imajo nižje vrednosti 17-KS že fiziološko.

## 6. SKLEP

- Pri Addisonovi bolezni je bila povprečna koncentracija 17-KS v dnevnem urinu 7,61  $\mu\text{mol}/24$  ur. Znižane 17-KS je imelo 86 % pacientov. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnikov z Addisonovo boleznijo se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 72 %.
- Pri Cushingovem sindromu smo v preiskovani skupini izračunali povprečno vrednost 17-KS 55,53  $\mu\text{mol}/24$  ur. Zvišano koncentracijo 17-KS je imelo 70 % pacientov. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnikov s Cushingom se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 80 %.
- Pri hirsutizmu je bila povprečna vrednost 17-KS v urinu 36,02  $\mu\text{mol}/24$  ur. Zvišane 17-KS je imelo 82 % pacientk. Povprečna koncentracija 17-KS v urinu bolnic s hirsutizmom se razlikuje od povprečne koncentracije zdravih za 98 %.
- Ugotovili smo, da so pri bolnikih s Cushingovim sindromom vrednosti 17-KS v dnevnem urinu višje kot pri pacientkah s hirsutizmom.

**LITERATURA**

1. Andoljšek D: Veliki zdravstveni priročnik: za domačo uporabo, 1. izdaja, Mladinska knjiga, Ljubljana, 2005: 694–695; 699; 711–716.
2. Štiblar M. D, Cvetko E, Čr A, Legan M: Anatomija in histologija: navodila za vaje, prva izdaja, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana. 2007: 67–68.
3. Osredkar J: Izbrana poglavja iz klinične kemije: učno gradivo za študente farmacije, prva izdaja, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2008: 16–17; 19–24; 25–29.
4. Labhart A: Clinical Endocrinology: Theory and Practice, Completely Revised Second Edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1986: 357–358; 377; 385; 450.
5. Anderson S. C, Cockayne S: Clinical Chemistry: Concepts and Applications, First edition, The McGraw-Hill, New York, 2003: 521–525; 544–546.
6. Kocijančič A: Endokrinologija, prva izdaja, DZS, Ljubljana, 1987: 23–28; 31; 33–38; 202–203; 205–206; 211–220; 224–228.
7. Kocijančič A, Mrevlje F: Interna medicina, druga dopolnjena izdaja, DZS, Ljubljana, 1998: 631; 680–684; 688–689; 1523.
8. Felig P, Frohman L A: Endocrinology and Metabolism, Fourth Edition, McGraw-Hill, New York, London, 2001: 445.
9. Štiblar Martinčič D, Čr A, Cvetko E, Marš T: Anatomija, histologija in fiziologija, prva izdaja, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2007: 82–84.
10. Štraus B: Medicinska biokemija, prva izdaja, Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb, 1988: 569.
11. Tietz Norbert W: Clinical guide to laboratory tests, tretja izdaja, W. B. Saunders company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1995: 380–381.
12. Bolton S, Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications, tretja izdaja (third edition), Marcel Dekker, New York, Basel, Hong Kong, 1997: (151–152; 154–155; 174–175; 182).
13. <http://en.wikipedia.org/wiki/Dehydroepiandrosterone> 19. 7. 2010
14. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Androsterone.png> 19. 7. 2010

15. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Etiocholanolone.png> 19. 7. 2010
16. <http://en.wikipedia.org/wiki/Androstenedione> 21. 7. 2010
17. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Estron.svg> 21. 7. 2010
18. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003460.htm> 19. 7. 2010
19. <http://en.wikipedia.org/wiki/17-Ketosteroid> 19. 7. 2010
20. <http://newsletter-service24.de/index.php?id=102&L=1> 19. 7. 2010
21. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ketone-group-2D-skeletal.svg> 19. 7. 2010
22. <http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview> 23. 7. 2010
23. [http://www.becomehealthynow.com/popups/adrenal\\_glands1.htm](http://www.becomehealthynow.com/popups/adrenal_glands1.htm) 24. 7. 2010
24. [http://www.thyroidinstitute.org/adrenal\\_gland\\_anatomy\\_physiology.html](http://www.thyroidinstitute.org/adrenal_gland_anatomy_physiology.html) 24. 7. 2010
25. <http://lsm1.amebis.si/lsmeds/novPogoj.aspx>
26. [http://www.erpocketbooks.com/more-mysteries/addisons\\_disease/](http://www.erpocketbooks.com/more-mysteries/addisons_disease/) 26. 7. 2010
27. <http://theprofesional.com/v15n3/prof-1363.pdf> (stran 403) 26. 7. 2010
28. <http://media.photobucket.com/image/hirsutism/dasleve/hirsutism.jpg> 27. 7. 2010
29. [http://www.medrazgl.si/e107\\_files/public/datoteke/mr01\\_2\\_06.pdf](http://www.medrazgl.si/e107_files/public/datoteke/mr01_2_06.pdf) (stran 184) 27. 7. 2010
30. <http://www.prlog.org/10263302-aillesbury-medical-polycystic-ovary-syndrome-pcos-explained-by-dr-patrick-treacy.html> 28. 7. 2010
31. [http://books.google.si/books?id=XpUjsqD71FUC&pg=PA489&lpg=PA489&dq=17-oxogenic+steroids+nomenclature&source=bl&ots=shuRKC9gsG&sig=A21VGwi8RuFvZaJsqBKzrz2N2zk&hl=sl&ei=nVpITiy1Gt6TsQb56MmsDw&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=7&ved=0CD4Q6AEwBg#v=onepage&q&f=false](http://books.google.si/books?id=XpUjsqD71FUC&pg=PA489&lpg=PA489&dq=17-oxogenic+steroids+nomenclature&source=bl&ots=shuRKC9gsG&sig=A21VGwi8RuFvZaJsqBKzrz2N2zk&hl=sl&ei=nVpITiy1Gt6TsQb56MmsDw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=7&ved=0CD4Q6AEwBg#v=onepage&q&f=false) (stran 489). 1. 8. 2010
32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1520349/> (stran 148) 2. 8. 2010
33. <http://www.umm.edu/ency/article/000378.htm> 2. 8. 2010
34. <http://tulsapedsresidency.net/wards/endo/CAH.pdf> (stran 245) 4. 8. 2010
35. [http://en.diagnosispro.com/differential\\_diagnosis-for/urine-17-ketosteroids-increased/10460-154.html](http://en.diagnosispro.com/differential_diagnosis-for/urine-17-ketosteroids-increased/10460-154.html) 4. 8. 2010
36. <http://www.bergman.no/uv-vis-uv-vis-nir/uv-mini-1240-article188-175.html> 7. 8. 2010
37. <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/84/12/4431> 4. 9. 2010

38. <http://emedicine.medscape.com/article/1072031-diagnosis> 4. 9. 2010
39. [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska\\_informatika/F\\_porazdelitev.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska_informatika/F_porazdelitev.pdf) 6. 9. 2010
40. [http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska\\_informatika/t\\_porazdelitev.pdf](http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/12/d-Farmacevtska_informatika/t_porazdelitev.pdf) 6. 9. 2010
41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1520349/pdf/califmed00249-0017.pdf> (strani 150, 151) 6. 9. 2010