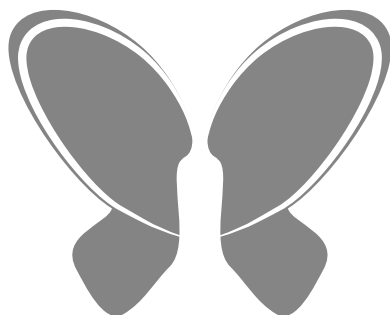
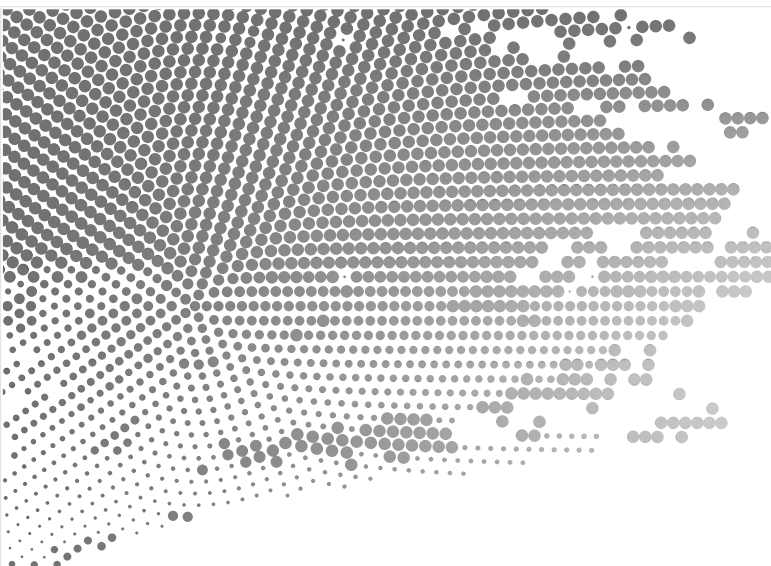




UDRUŽENJE ENDOKRINOLOGA I
DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE
ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS AND
DIABETOLOGISTS OF REPUBLIC OF SRPSKA

ORGANIZATOR

UDRUŽENJE ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

KOORGANIZATORI

MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE

POKROVITELJ

MINISTARSTVO ZDRAVLJA I SOCIJALNE ZAŠTITE U VLADI REPUBLIKE SRPSKE

3. KONGRES ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

3rd ENDOCRINOLOGY AND DIABETOLOGY CONGRESS OF
REPUBLIC OF SRPSKA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

Kulturni centar "Banski dvor"

Banja Luka, 09-12.09.2021.

KNJIGA SAŽETAKA I ODABRANIH RADOVA U CJELOSTI

IZDAVAČ

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Snježana Popović-Pejičić

DIZAJN I TEHNIČKA PRIPREMA

„Medici.com“, Banja Luka

DTP

Sretko Bojić

TIRAŽ

200 primjeraka

ŠTAMPA

Vilux, Banja Luka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна и универзитетска библиотека
Републике Српске, Бања Лука

616.379-008.64(082)
612.43(082)

КОНГРЕС ендокринолога и дијабетолога Републике Српске са
међународним учешћем (3 ; 2021 ; Бања Лука)

Knjiga sažetaka i odabranih radova u cjelosti / 3. Kongres
endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim
učešćem, Banja Luka, 09-12.09.2021. = 3rd Endocrinology and
Diabetology Congress of Republic of Srpska with International
Participation ; [glavni i odgovorni urednik Snježana Popović-Pejičić]. -
Banja Luka : Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske,
2021 (Banja Luka : Vilux). - 159 стр. : илустр. ; 25 cm

Тираж 200. - Библиографија уз сваки рад. - Регистар. - Abstract.

ISBN 978-99976-706-1-8

COBISS.RS-ID 133919745



Program kontinuirane edukacije je akreditovan rješenjem Ministarstva zdravlja i
socijalne zaštite Republike Srpske broj 11/04-500-63.124/21 od 03.08.2021,
kao Međunarodni kongres.

Poštovane kolegice i kolege,

Veliko mi je zadovoljstvo da vam u ime glavnog organizatora, Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske, poželim dobrodošlicu na 3. Kongres endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, koji će se održati u Kulturnom centru, Banskog dvora u Banjoj Luci od 9-12.septembra 2021 god., pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske.

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske je udruženje sa dugogodišnjom uspješnom tradicijom, jedno je od najaktivnijih profesionalnih medicinskih udruženja u Republici Srpskoj i punopravni je član Evropskog udruženja endokrinologa (ESE) i ECAS. Udruženje je tokom svog postojanja i rada dalo značajan doprinos u ostvarivanju kontinuirane medicinske edukacije i stručnog usavršavanja, kako endokrinologa i dijabetologa, internista i pedijataru, tako i doktora porodične medicine i medicinskih sestara /tehničara, putem organizacije dva kongresa, velikog broja tematskih simpozijuma, stručnih predavanja i radionica.

Poneseni vašim velikim odazivom i zadovoljstvom sudjelovanja na 2. Kongresu endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem 2017 god., odlučili smo da, uprkos epidemiološkoj situaciji izazvanoj infekcijom Covid -19, organizujemo i 3. Kongres endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske, koji će nadamo se biti uspješan kao i prethodna dva kongresa.

U međuvremenu, u struci i nauci su se dogodile brojne promjene u pristupu i liječenju oboljelih od dijabetesa melitusa i drugih endokrinoloških oboljenja. Svjedoci smo izuzetno dinamičkog razvoja dijabetologije i endokrinologije u posljednjih nekoliko godina, uvođenja novih dijagnostičkih metoda, terapijskih smjernica i novih mehanizama liječenja o čemu će svakako biti kritičkih razmjena mišljenja i iskustava u okviru tematskih simpozijuma.

Izuzetnu zahvalnost dugujemo uglednim predavačima iz zemlje i inostranstva koji su bili spremni da nam se pridruže i unesu nove sadržaje, te svojim ekspertskim predavanjima doprinesu kvalitetu i uspjehu Kongresa, kao i svim učesnicima koji će svojim konstruktivnim diskusijama sigurno obogatiti stručni sadržaj Kongresa.

Takođe, veliko je zadovoljstvo da u radu Kongresa, pored afirmisanih endokrinologa i dijabetologa, učestvuju i mladi endokrinolozi iz Republike Srpske, čiji se broj iz godine u godinu kontinuirano povećava, što ukazuje na stabilnu perspektivu ne samo ovog Kongresa nego i endokrinologije i dijabetologije u Republici Srpskoj.

Želimo da Kongres bude održan u svjetlu profesionalnog napretka i dobre saradnje svih učesnika, a međunarodni karakter Kongresa će predstavljati snažan podsticaj za dalji razvoj endokrinologije i dijabetologije u Republici Srpskoj.

Radujemo se vašem dolasku, sa željom da 3. Kongres endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske krunišemo uspješnim radom, ugodnim druženjem i zabavom u gradu Banjaluci, univerzitetskom i kulturnom centru Republike Srpske.

Dobro nam došli!

Prof. dr Snježana Popović-Pejić
Predsjednik Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske
Predsjednik Kongresa

A handwritten signature in black ink, reading 'S. Popović-Pejić', with a stylized flourish at the end.

PREDSJEDNIK KONGRESA

Prof. dr Snježana Popović-Pejičić

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Snježana Popović-Pejičić

SEKRETARI

Dr sc. med. Gabrijela Malešević

Mr sc. med. Valentina Soldat Stanković

Doc. dr Bojana Carić

Doc. dr Ivona Risović

Dr Dušan Biuković

NAUČNI ODBOR

Predsjednik

Prof. dr Snježana Popović-Pejičić

Članovi

Akademik Nebojša M. Lalić

Prof. dr Duško Vulić, dopisni član ANURS-a

Prof. dr Svetozar Damjanović

Prof. dr Milena Mitrović

Prof. dr Ranko Škrbić

Prof. dr Miloš Žarković

Prof. dr Svetlana Vujović

Prof. dr Aleksandra Marković

Prof. dr Gordana Bukara-Radujković

RECENZENTI

Prof. dr Duško Vulić

dopisni član ANURS-a, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Milena Mitrović

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Klinički centar Vojvodine, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

POČASNI ODBOR

Mr sc. dr Alen Šeranić

Ministar zdravlja i socijalne zaštite u vladi Republike Srpske

Mr sc. Srđan Rajčević

Ministar za naučnotehnološki razvoj, visoko obrazovane i informaciono društvo u vladi Republike Srpske

Akademik Rajko Kuzmanović

predsjednik Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske

Akademik Drenka Šećerov-Zečević

predsjednik Odbora za kardiovaskularnu patologiju ANURS-a

Akademik Dragan Danelišen

predsjednik Odjeljenja medicinskih nauka ANURS-a

Akademik Vladimir Kanjuh

predsjednik Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU

Prof. dr Radoslav Gajanin

rektor Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Milan Kulić

rektor Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Prof. dr Ranko Škrbić

dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Miloš Stojiljković

prodekan za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Dejan Bokonjić

dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Prof. dr Vlado Đajić

direktor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

Doc. dr Nevena Todorović

direktor JZU Dom zdravlja Banja Luka

Prim. doc. dr Goran Talić

direktor Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr M. Zotović“

PROGRAMSKI ODBOR

Akademik Nebojša M. Lalić
Akademik Miodrag Ostojić
Prof. dr Duško Vulić, dopisni član ANURS
Prof. dr Ranko Škrbić
Prof. dr Branislav Milovanović
Prof. dr Snježana Popović-Pejičić
Prof. dr Svetozar Damjanović
Prof. dr Zoran Mavija
Prof. dr Svetlana Vujović
Prof. dr Katarina Lalić
Prof. dr Aleksandra Jotić
Prof. dr Svetlana Jelić
Prof. dr Milica Pešić
Prof. dr Milena Mitrović
Prof. dr Miloš Žarković
Prof. dr Jasmina Ćirić
Prof. dr Mirjana Šumarac-Dumanović
Prof. dr Milica Medić-Stojanoska
Prof. dr Biljana Nedeljković-Beleslin
Prof. dr Sandra Pekić

Prof. dr Lea Smirčić- Duvnjak
Prof. dr Tatjana Milenković
Prof. dr Aleksandra Marković
Prof. dr Tamara Kovačević-Preradović
Prof. dr Gordana Bukara-Radujković
Prof. dr Vlastimir Vlatković
Prof. dr Mithad Hajder
Prof. dr Azra Bureković
Prof. dr Sniježana Hasanbegović
Prof. dr Veselin Škrabić
Doc. dr Dragana Miljić
Doc. dr Miloš Stojanović
Doc. dr Bojana Carić
Doc. dr Milena Brkić
Doc. dr Ivona Risović
Dr sc. med. Gabrijela Malešević
Mr sc. med. Valentina Soldat Stanković
Mr sc. med. Siniša Stanković
Mr sc. med. Olivera Ljuboja

ORGANIZACIONI ODBOR

Prim. dr Vesna Jelača
Prim. dr Gordana Grubor
Prim. dr Dragomir Berić
Prim. dr Mladen Blagojević
Prim. dr Marina Tomanić
Prim. dr Slavica Turjanjanin
Prim. dr Snežana Mališ
Prim. dr Radmila Nogo Kutlača
Prim. dr Mirjana Todorović
Dr Nataša Ivanović
Dr Aleksandra Kamburov-Ćećez
Dr Mirjana Tekić
Dr Olivera Čančar
Dr Dragana Borovčanin
Dr Svjetlana Grahovac

Dr Draženka Subotić
Dr Zoran Pudar
Dr Jelena Malinović Pančić
Dr Danijel Đekić
Dr Dušan Biuković
Dr Ljubinka Cvijetić
Dr Milan Grubor
Dr Tamara Dojčinović
Dr Gordana Rakita
Dr Ana Jevrić
Dr Nataša Filipović-Subotić
Dr Dragana Bubić
Dr Marko Semiz
Dr Marko Popović



SADRŽAJ

PREDAVANJA PO POZIVU	19
TERAPIJA DIJABETESA U COVID 19 PANDEMIJI: PREPORUKE I IZAZOVI	20
Nebojša M. Lalić	
KORTIKOSTEROIDI: ANTI- I PRO-INFLAMATORNI EFEKTI	21
Svetozar S. Damjanović	
FEOHROMOCITOM/PARAGANGLIOM- NOVI PRISTUPI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI.....	22
Milica Medić-Stojanoska	
NEUROENDOKRINI TUMORI ILEUMA: TERAPIJSKI PRISTUP	23
Zoran Mavija	
DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA U NUKLEARNOJ MEDICINI	24
Siniša Stanković	
DISFUNKCIJA AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA U RANOJ FAZI INFEKCIJE SA KOVID-19 VIRUSOM.....	25
Branislav Milovanović, Vlado Đajić, Aleksandra Đoković, Dragana Bajić, Tatjana Krajnović, Slađana Jovanović, Antonija Verhaz, Peđa Kovačević, Miodrag Ostojić	
MINIMALNO INVAZIVNE PROCEDURE U TERAPIJI TIROIDNIH BOLESTI.....	26
Miloš Žarković	
ATIPIČNE PREZENTACIJE GREJVSOVE ORBITOPATIJE.....	27
Jasmina Ćirić	
ŠTITASTA ŽLEZDA TOKOM I POSLE KORONE	28
Biljana Nedeljković-Beleslin	
LEKOVI I TIROIDNA FUNKCIJA	29
Milica M. Pešić	
NOVINE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI NEDOSTATKA HORMONA RASTA KOD ODRASLIH	30
Sandra Pekić	
MASNA JETRA U HIPOPITUITIZMU.....	31
Dragana Miljić, Sandra Pekić, Mirjana Doknić, Marko Stojanović, Marina Nikolić-Đurović, Zvezdana Jeumović, Ivan Soldatović, Vesna Dimitrijević- Srećković, Milan Petakov	

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM U KLINIČKOJ PRAKSI	32
Aleksandra Marković	
ALLGROVE SINDROM	33
Miloš Stojanović	
SAVREMENE PREPORUKE ZA TERAPIJU DISLIPIDEMIJA	34
Katarina Lalić	
FAMILIJARNA HIPERHOLESTEROLEMIJA: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV	35
Gabrijela Malešević	
ATEROGENA DISLIPIDEMIJA U METS, PREDIJABETESU I TIP 2 DM	36
Mithad Hajder	
PANKREATOGENI DIJABETES I DRUGI ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI U STANJIMA EGZOKRINE INSUFICIJENCIJE PANKREASA	37
Svetlana Jelić	
SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIJABETES MELITUSA TIPA 2 U REPUBLICI SRPSKOJ UDRUŽENJA ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE	38
Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković, Gabrijela Malešević, Aleksandra Marković, Bojana Carić, Milena Brkić	
TARGETING GASTROINTESTINAL TRACT IN TYPE 2 DIABETES	39
Lea Duvnjak	
PRIMENA NOVIH TEHNOLOGIJA U TERAPIJI TIP 1 DIJABETESA U TRUDNOĆI	40
Aleksandra Jotić	
SAVREMENA TERAPIJA TIPA 2 DIJABETESA: EVOLUCIJA PREPORUKA	41
Nebojša M. Lalić	
ATEROSKLEROZA KOD BOLESNIKA SA METABOLIČKIM SINDROMOM I/ILI DIJABETES MELITUSOM: EVOLUCIJA NAŠIH ZNANJA - OD PREVENCIJE DO REVASKULARIZACIJE	42
Miodrag Ostojić, Nebojša M. Lalić, Tamara Kovačević-Preradović, Snježana Popović-Pejičić, Bojan Stanetić, Aleksandra Nikolić, Duško Nežić, Duško Vulić, Miloš Stojiljković, Rajko Igić, Ranko Škrbić, Milovan Bojić, Vlado Đajić	

ŠTA JE NOVO U PROCJENI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD OSOBA SA DIJABETESOM MELLITUSOM TYP II?	43
Duško Vulić, Drenka Šećerov-Zečević	
TERAPIJA LIPIDNIH POREMEĆAJA U PREVENCIJI ATEROSKLEROZE: NOVI PRISTUPI	44
Katarina Lalić	
DIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI – MOGUĆNOSTI PREVENCIJA I LIJEČENJA	45
Snježana Popović-Pejičić, Drenka Šećerov-Zečević, Duško Vulić	
UTICAJ GONADNIH STEROIDA NA POLNO SPECIFIČNU GOJAZNOST	46
Svetlana Vujović	
MEHANIZMI PONOVOG DOBIJANJA U TELESNOJ MASI.....	47
Mirjana Šumarac-Dumanović	
PORTION SIZE AND OBESITY - DOES IT MATTERS.....	48
Tatjana Milenković	
SEKUNDARNI HIPOGONADIZAM KAO POSLJEDICA GOJAZNOSTI	49
Ivona Risović	
EFEKTI INSULIN SENZITAJZERA NA METABOLIČKE ISHODE U PCOS	50
Valentina Soldat-Stanković	
METFORMIN U TRUDNOĆI: PRO ET CONTRA	51
Milena Mitrović	
PATOLOŠKI MEHANIZMI U NASTANKU ENDOKRINOPATIJA IZAZVANIH LIJEKOVIMA I FAKTORIMA SREDINE.....	52
Milena Brkić	
KONTRAVERZE OKO UTICAJA HIPOGLIKEMIJE NA RAZVOJ DEMENCIJE KOD OBOLJELIH OD DIJABETESA	53
Azra Bureković	
RENOPROTEKTIVNA TERAPIJA U DIJABETESNOJ BOLESTI BUBREGA ...	54
Vlastimir Vlatković	
SGLT2 INHIBITORI KOD PACIJENATA SA I BEZ TIP 2 DIABETES MELITUSA.....	55
Tamara Kovačević-Preradović	
PREDIJDABETES -PREDSTADIJ ŠEĆERNE BOLESTI ILI MNOGO VIŠE	56
Bojana Carić	

METABOLIČKI SINDROM U DJECE	57
Veselin Škrabić, Marko Šimunović	
PARAMETRI VARIJABILNOSTI GLIKEMIJE MJERENI UREĐAJEM ZA KONTINUIRANO PRAĆENJE GLIKEMIJE I ODNOS SA HBA1C KOD DJECE I MLADIH NA INTENZIVIRANOM REŽIMU INSULINSKE TERAPIJE	58
Gordana Bukara-Radujković	
PRISUSTVO SPECIFIČNIH AUTOANTITIJELA KOD NOVOOTKRIVENIH TIP 1 DIJABETES MELLITUS PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA – KORELACIJA SA KLINIČKIM PARAMETRIMA.....	59
Sniježana Hasanbegović, Mernisa Tobudić, Amila Ključić	
UTICAJ DIJABETES MELLITUS NA PLUĆNE FUNKCIJE KOD PACIJENTA SA CISTIČNOM FIBROZOM.....	60
Olivera Ljuboja, Gordana Bukara-Radujković, Vesna Miljković	
POSTER PREZENTACIJE	63
DIJABETES I KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA U COVID-19	64
Nataša Filipović-Subotić	
HYPERPARATHYREOIDISAM.....	65
Nataša S. Ivanović	
GESTACIJSKI DIJABETES I KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI	66
Marina Tomanić ¹ , Slobodan Tomanić ²	
PRIMARNA PREVREMENA INSUFICIJENCIJA JAJNIKA KOD PACIJENTKINJE SA 16 GODINA STAROSTI	67
Milena Brkić, Tamara Dojčinović	
SPINALNI EPENDIMOM KOD PACIJENTA SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2	70
Tamara Dojčinović, Gordana Rakita, Mirjana Bojić, Valentina Soldat- Stanković, Milena Brkić	
KOMPLIKACIJE TIREOSPUPRESIVNE TERAPIJE	71
Snežana Mališ, Olivera Čančar, Vesna Stanojević, Dragana Puhalo-Sladoje	
SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM KOD PACIJENTA SA SARS-COV2 INFEKCIJOM	72
Dragana Bubić, Jasmina Mrgud, Ana Jevrić	

INTERVENCIJE U SEKUNDARNOJ HIPERTENZIJU-PRIMJENA PERKUTANE TRANSLUMINALNE ANGIOPLASTIKE U ATEROSKLEROTSKOJ STENOZI RENALNE ARTERIJE	73
Jelena Jovanić, Vojislav Vukašinović, Valentina Soldat-Stanković, Emil Vujić, Nikolina Bosančić, Vladimir Beronja	
ZNAČAJ ETIOLOŠKOG RAZJAŠNJENJA SEKUNDARNE OSTEOPOROZE: PRIKAZ SLUČAJA.....	75
Irma Ovčina, Ljubinka Božić Majstorović, Denis Popović, Boris Dujaković	
METFORMINOM INDUKOVANA HEPATOTOKSIČNOST	76
Goran Bokan, Tanja Glamočanin	
HIPERLIPIDEMIJA KAO JEDAN OD GLAVNIH UZROKA NASTANKA INFARKTA MIOKARDA KOD MLADIH PACIJENATA	77
Boris Dujaković	
ZNAČAJ POSTIZANJA EUTIROIDNOG STANJA KOD PACIJENATA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM	78
Vladimir Beronja	
INHIBITORI NATRIJUM-GLUKOZNOG KOTRANSPORTERA TIP 2 (SGLT-2) U TERAPIJI SRČANOG POPUŠTANJA.....	81
Aleksandar Tepić	
ODABRANI NAUČNI RADOVI U CJELOSTI.....	83
UČESTALOST HRONIČNIH DIJABETESNIH KOMPLIKACIJA I POVEZANOST SA KVALITETOM GLIKOREGULACIJE I TRAJANJEM BOLESTI KOD OSOBA SA DIJABETES MELITUSOM U REPUBLICI SRPSKOJ	84
Snježana Popović-Pejičić, Ljiljana Stanivuk, Nina Pejičić, Valentina Soldat-Stanković, Bojana Carić, Ivona Risović, Gabrijela Malešević	
UTICAJ KRATKOTRAJNE INSULINSKE TERAPIJE NA SEKRETORNU SPOSOBNOST BETA – ČELIJA U BOLESNIKA SA TIPOM 2 DIABETES MELLITUSA I SEKUNDARNIM NEUSPJEHOM ORALNE TERAPIJE.....	100
Aleksandra Marković, Garbrijela Malešević, Milena Brkić, Valentina Soldat-Stanković, Bojana Carić, Ivona Risović, Snježana Popović-Pejičić	
PARAMETRI VARIJABILNOSTI GLIKEMIJE MJERENI UREĐAJEM ZA KONTINUIRANO PRAĆENJE GLIKEMIJE I ODNOS SA HBA1C KOD DJECE I MLADIH NA INTENZIVIRANOM REŽIMU INSULINSKE TERAPIJE	108
Gordana Bukara-Radujković	

ULOGA LEPTINA U EVALUACIJI NUTRITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI	115
Ivona Risović, Vlastimir Vlatković, Snježana Popović-Pejičić, Aleksandra Marković, Gabrijela Malešević	
ZNAČAJ ORALNE KOMBINOVANE HORMONSKE TERAPIJE NA KLINIČKI TOK FIBROCISTIČNE DISPLAZIJE DOJKI	122
Milena Brkić, Aleksandra Marković, Bojana Carić, Gabrijela Malešević, Valentina Soldat-Stanković, Tamara Dojčinović	
ZNAČAJ ODREĐIVANJA VISOKO SENZITIVNOG C REAKTIVNOG PROTEINA U DETEKCIJI NIJEME ISHEMIJE MIOKARDA KOD OBOLJELIH OD DIJABETESA TIP 2	129
Gabrijela Malešević, Snježana Popović-Pejičić, Ljiljana Kos, Tamara Kovačević- Preradović, Bojan Stanetić, Ivona Risović, Valentina Soldat-Stanković, Aleksandra Grbić, Bojana Carić, Milena Brkić	
DA LI SE ZLOUPOTREBLJAVA SLOBODA U ISHRANI OBOLJELIH OD DIJABETES MELITUSA TIP 1?	137
Bojana Carić, Snježana Popović-Pejičić, Ljiljana Stanivuk, Gabrijela Malešević, Aleksandra Marković, Valentina Soldat-Stanković, Milena Brkić, Gordana Rakita, Tamara Dojčinović	
HORMONSKI PREDIKTORI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA	148
Valentina Soldat-Stanković, Snježana Popović-Pejičić, Siniša Stanković, Gabrijela Malešević, Tamara Dojčinović, Aleksandra Marković, Bojana Carić, Milena Brkić, Lijana Stanivuk, Vladimir Beronja, Đuro Macut	
INDEKS AUTORA	157



PREDAVANJA PO POZIVU

TERAPIJA DIJABETESA U COVID 19 PANDEMIJI: PREPORUKE I IZAZOVI

Nebojša M. Lalić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog
kliničkog centra Srbije

SAŽETAK

Prve epidemiološke studije sprovedene u Kini nekoliko meseci nakon početka pandemije COVID-19, jasno su ukazale da dijabetes predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda infekcije. U tom smislu, pokazano je da osobe sa dijabetesom imaju veći rizik od mortaliteta za čak 50% u odnosu na osobe bez dijabetesa. Međutim, ubrzo je postalo jasno da je odnos između COVID-19 i dijabetesa ne samo složen, već i dvosmeran. Nekoliko faktora koji su često prisutni kod dijabetesa verovatno doprinosi povećanom riziku težeg oblika COVID-19 infekcije, poput starije dobi, proinflamatornog i hiperkoagulabilnog stanja, hiperglikemije i pratećih komorbiditeta (hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, hronične bolesti bubrega i gojaznost). Patofiziološki aspekti ukazuju da u okviru tipa 2 dijabetesa (T2D), dolazi do mobilizacije inflamacije niskog intenziteta, koja pokreće kaskadu inflamatornih medijatora, uključujući IL-6. Upravo na ovom nivou dolazi do preklapanja 2 fenomena, T2D sa inflamacijom niskog intenziteta sa jedne strane, i COVID-19 zapaljenja visokog intenziteta sa druge strane, doprinoseći bržem i burnijem razvoju citokinske oluje i posledično lošijem kliničkom toku infekcije. S druge strane, teška infekcija COVID-19 i njeno lečenje kortikosteroidima može imati specifičan negativan uticaj na sam dijabetes, što dovodi do pogoršanja hiperglikemije kroz povećanu rezistenciju na insulin i smanjenu sekretornu sposobnost β -ćelija. Pogoršanje hiperglikemije može zauzvrat negativno uticati na tok COVID-19. Stoga su u maju 2020. objavljene smernice u terapiji dijabetesa tokom COVID-19 infekcije. Preporuka je da ukoliko postoji optimalna metabolička kontrola i lakša klinička slika COVID-19 infekcije treba nastaviti sa aktuelnom antihiperglikemijskom terapijom. Insulinskoj terapiji se daje prednost, naročito u pacijenata sa teškom kliničkom slikom. U slučaju hospitalnog lečenja, preporučuje se prevođenje na insulinsku terapiju uz kontinuirani monitoring glikemija i acido-baznog statusa. Preporučene su i ciljne vrednosti parametara glikemijske kontrole, koje se u osnovi ne razlikuju u odnosu na aktuelne ciljne vrednosti u pacijenata bez COVID-19 infekcije. U celini, prednost u terapiji T2D tokom COVID-19, treba dati injektibilnim agensima, pre svega insulinu, ali i GLP 1 receptor agonistima. Svakako su neophodne opsežnije kliničke studije koje bi pokazale da kombinacija ova dva snažna antihiperglikemijska agensa može imati dodatne korisne efekte u lečenju T2D i COVID-19, pored već poznatog efekta na regulaciju glikemije. Međutim, iako se sa razvojem pandemije postupno pojavljuje sve više novih rezultata studija, i dalje postoje izazovi u razumevanju međudnosa između COVID-19 i dijabetesa.

KORTIKOSTEROIDI: ANTI- I PRO-INFLAMATORNI EFEKTI

Svetozar S. Damjanović

Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Glukokortikoidi (GC), regulišu brojne fiziološke procese u organizmu uključujući i kontrolu procesa inflamacije. Jedni su od najčešće korišćenih grupa lekova uopšte i ne postoje lekovi sa jačim antiinflamatornim efektima. Dejstvo GC nije koherentno i pored antiinflamatornih i imunosupresivnih, efekata deluju i proinflamatorno. GC imaju jedinstvenu sposobnost da pomeraju balans između proinflamatornih i antiinflamatornih procesa. Poznavanje njihovog mehanizma delovanja bitno je i zbog mogućih neželjenih efekata. Na ćelijskom nivou GC su primaju citotoksične T limfocite i sprečavaju maturaciju dendritičnih ćelija. Svi biološki efekti GCs, genomski (gen-specifični efekti) i negenomski, se odvijaju preko glukokortikoidnog receptora (GR). Genomski efekti nastaju direktnim kontaktom GR (dimer ili monomer), sa specifičnim delovima DNK u promotorima gena (GRE), ili preko drugih transkripcionih faktora (TF) dovodeći do transaktivacije ili transrepresije. GC indukuju sintezu antiinflamatornih proteina transaktivacijom npr. lipokortina I (inhibira NF- κ B) ili IL10 i direktnom interakcijom GR sa GRE, npr. MKP1. Inhibicija sinteze proinflamatornih proteina odvija se uglavnom transrepresijom preko NF- κ B, AP-1 i IRF transkripcionih faktora. Vezivanje liganda (kortikosteroida) za GRa dovodi oslobađanje drugih faktora iz multiproteinskog kompleksa sa šaperonima i negenomskih efekata, npr. aktivacije nerekceptorske tirozinkinaze (c-Src protein), koji inteeaguje sa receptorskom tirozinkinazom (npr. EGFR) i inhibira je.

GC u diferentovanim makrofagima direktno povećavaju ekspresiju intracelularnih receptora koji prepoznaju produkte koji nastaju razaranjem ćelija kao što su ATP i kristali mokraćne kiseline. Ovi receptori prepoznaju obrasce ćelijskog razaranja pa se nazivaju „*pattern recognition receptors*” (PRR) i deo su multiproteinskog kompleksa sa kaspazama čineći „*inflammosom*”. Njihova stimulacija (npr. NALP3 purinergijskih receptora), aktivira kaspazu 1 i dovodi do konačne postranslacione obrade i oslobađanja proinflamatornih molekula IL1 β i IL18. Prethodna GC ekspozicija ćelija, makrofaga i mikroglialskih ćelija CNS-a, stimuliše ekspresiju NALP3 receptora i priprema ih za proinflamatorni odgovor. Sinhrono delovanje GC sa proinflamatornim molekulima (TNF α , IL6, LPS, LIF) tokom infekcije može da pomeri balans između proinflamatornog i antiinflamatornog odgovora. U plućima npr. GC pojačavaju ekspresiju TLR koja je indukovana sa TNF α .

Vreme primene GC u odnosu na indukovani imunološki odgovor značajno utiče na konačni biološki efekat. Primena GC pre izlaganja ili tokom stimulacije antigenom daleko najčešće potencira ekspresiju proinflamatornih gena.

Vrsta ćelije na koju deluju, uslovi mikrokoline u kojima se ćelija nalazi, doba dana i endogena koncentracija kortizola (dnevni i ultradnevni ritam sekrecije kortizola) su važni dodatni faktori za konačni biološki efekat GC.

Razumevanje mehanizma delovanja GC je osnova ne samo za njihovu pravilnu kliničku primenu već i za razvoj novih analoga GC sa selektivnim, željenim biološkim efektima - selektivni modulatori GR (SGRMs).

FEOHROMOCITOM/PARAGANGLIOM- NOVI PRISTUPI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI

Milica Medić-Stojanoska

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

²Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma , Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

SAŽETAK

Feohromocitomi (PCC) i paragangliomi (PGL) predstavljaju retke neuroendokrine tumore. PCC je tumor adrenalne medule, a PGL mogu biti poticati od simpatičkih ili parasimpatičkih ganglioma. Ovi tumori najčešće luče kateholamine i imaju karakteristične kliničke manifestacije. Međutim, mogu biti i nesekretorni i klinički nemi. Oko 50% ovih tumora je nasledno, a u preostalih 30% se nalaze somatske mutacije odgovarajućih gena. Lokalizacija i veličina tumora, multiple lezije, starost u vreme dijagnoze i pozitivna porodična anamneza, uz savremena saznanja iz oblasti molekularne genetike i imunohistohemije značajno su unapredili dijagnostiku i lečenje ovih tumora. PCC/PGL su najčešće benigni. Kod malignih PCC/PGL je tek pojava metastaza dokaz maligniteta. Poseban izazov danas predstavljaju ispitivanja za rano prepoznavanje njihovog malignog potencijala. Kroz prikaze slučajeva će se dati savremeni dijagnostički algoritmi u pogledu biohemjske , morfološke i funkcionalne dijagnostike, kao i izbor adekvatne terapije PCC/PGL. Poseban osvrt će biti na praćenje ovih bolesnika. Zaključak: Iako se radi o retkim tumorima obzirom na njihovu raznolikost i kliničke manifestacije dijagnostika i lečenje, kao i praćenju ovih bolesnika predstavlja velik klinički izazov.

Ključne reči: feohromocitom, paragangliom, genetika PCC/PGL, terapija PCC/PGL

NEUROENDOKRINI TUMORI ILEUMA: TERAPIJSKI PRISTUP

Zoran Mavija

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

SAŽETAK

Neurogeni tumori (NET) su heterogena grupa neoplazmi. Nastaju iz neuroendokrinih ćelija koje se nalaze difuzno u svim tkivima. Najčešće se pojavljuju u GIT-u, zatim u plućima, a kod 8% oboljelih primarno mjesto nastanka je nepoznato. Generalno su to rijetki tumori s godišnjom incidencom od oko 1,1-1,2/100 000 stanovnika. Najčešće se pojavljuju sporadično, pretežno u pacijenata dobi od 50-70 godina. GEP NET se javljaju najčešće na želucu (oko 50%) i tankom crijevu-karcinoid ileuma (oko 15-30%), a znatno rjeđe se viđa na debelom crijevu (10%) ili mezenterijumu/omentumu (do 5-10%). Otkriva se često slučajno prilikom endoskopskih pregleda (enteroskopija, endoskopska video kapsula, EUS) ili hirurških intervencija, te ultrazvučnim, CT, PET/CT nalazom metastaza u jetri. Hromogranin A (CgA) i 5-HIAA u 24h urinu su najkorisniji markeri za NET ileuma. Klinička slika NET ileuma je nespecifična, i zavisi od veličine i lokalizacije, tj. zasniva se na simptomima pritiska i njegovih komplikacija (ulceracija, opstrukcija) tokom sporog rasta tumora. Definitivna dijagnoza GEP NET se zasniva na pažljivom patohistološkom i imunohistohemijskom ispitivanju. Tumor je po pravilu pokrenut aktivirajućim mutacijama KIT ili PDGFRA gena i ekspirira pri imunohistohemijskom ispitivanju CD117 (c-KIT) i/ili CD34, DOG-1 i PKC-teta imunoprofil. Hirurško liječenje predstavlja najbolju terapijsku opciju. Druge terapijske opcije predstavljaju hemoterapija, radioterapija, radionukleotidna terapija i TAE. Simptomatska terapija pacijenata sa sekretornim simptomima uključuje primjenu analoga somatostatina (Octreotide) i upotrebu alfa interferona, bilo samog bilo u kombinaciji sa analogima somatostatina. Dodatna medikacija podrazumijeva primjenu ondasatrona (nauzeja), holestiramina ili polienzijskih preparata pankreasa (kontrola dijareje nakon intestinalne resekcije).

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA NEUROENDOKRINIH TUMORA U NUKLEARNOJ MEDICINI

Siniša Stanković

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Medicinski fakultet Banja Luka

SAŽETAK

Neuroendokrini tumori (NET) su embrionalnog porijekla od neuralnog grebena i javljaju se na raznim mjestima u tijelu, najčešće u gastrointestinalnom traktu, plućima i pankreasu, ali se mogu naći i u štitnoj žlijezdi, gonadama, nadbubrežnim žlijezdama, timusu i drugim mjestima. Osim prema mjestu nastanka, mogu se podijeliti na sekretorne i neseekretorne prema tome da li proizvode biološki aktivne supstance, a prema patološkim karakteristikama na tumore visokog, srednjeg i niskog gradusa. Imaju nisku incidencu, koja je u stalnom porastu i relativno visoku prevalencu.

Nuklearnomedicinska slikovna dijagnostika ima značajnu ulogu u ranom otkrivanju i stejdžin-gu neuroendokrinih tumora, kao i praćenju bolesnika, te lokalizaciji perzistentne i rekuren-tne bolesti. U ove svrhe koriste se klasične scintigrafske metode kao što su scintigrafija sa ^{123}I -MIBG, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ili ^{111}In obilježenim analogima somatostatina, a rjeđe $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, a izbor radiofarmaka zavisi od biologije i vrste NET-a. U zadnje vrijeme sve više se kori-ste savremene nuklearnomedicinske slikovne dijagnostičke metode, kao što je PET/CT sa ^{18}F -FDG, ^{18}F -DOPA i ^{68}Ga obilježenim analogima somatostatina, koje su znatno superiornije od klasičnih scintigrafskih metoda kako u senzitivnosti tako i u preciznoj lokalizaciji promjena.

U radionuklidnoj terapiji feohromocitoma i paraganglioma odavno se koristi ^{131}I -MIBG. Una-zad nekoliko godina vid terapije u liječenju NET-ova, koji obećava i sve više se koristi je radio-nuklidna terapija peptidnih receptora (PRRT). Koristi se takozvani teranostički princip baziran na konceptu molekularne dijagnostike sa ^{111}In ili ^{68}Ga obilježenim analogom somatostatina, koju slijedi terapija sa beta emiterom ^{90}Y ili ^{177}Lu obilježenim istim analogom somatostatina.

Ključne riječi: neuroendokrini tumori, slikovna dijagnostika, radionuklidna terapija, terano-stika

DISFUNKCIJA AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA U RANOJ FAZI INFEKCIJE SA KOVID-19 VIRUSOM

Branislav Milovanović, Vlado Đajić, Aleksandra Đoković, Dragana Bajić, Tatjana Krajnović, Slađana Jovanović, Antonija Verhaz, Peđa Kovačević, Miodrag Ostojić

KBC Bežanijska Kosa, Medicinski fakultet u Beogradu, Univerzitet u Beogradu, UKC Banja Luka, Klinika za kardiovaskularnu hirurgiju Dedinje

SAŽETAK

Uvod: Pandemija oboljenja označenog kao KOVID-19 (coronavirus disease 2019 - COVID-19) izazvanog SARS-CoV-2 korona virusom i dalje je u fokusu svetske zajednice. KOVID-19 je multisistemsko oboljenje koje obuhvata i brojne neurološke manifestacije u svojoj prezentaciji. Mali broj studija analizirao je postojanje disfunkcije autonomnog nervnog sistema (AD) kao mogućeg objašnjenja brojnih kliničkih manifestacija.

Cilj ove studije je analiza AD u ranoj fazi KOVID-19.

Metode: Analizirano je 116 pacijenata kod kojih je KOVID-19 potvrđen pozitivnim PCR testom. Nakon isključivanja 41 bolesnika sa pridruženim oboljenjima koji su potom posebno analizirani u zavisnosti od prisustva dijabetesa, hipertenzije i sinkope preostalih 75 bolesnika su podeljeni na grupu sa teškom kliničkom formom KOVID-19 (45 bolesnika kojima je MSCT pregledom potvrđeno postojanje intersticijske pneumonije) i 30 bolesnika sa blagom formom bolesti. Svim bolesnicima učinjeni su standardni kardiovaskularni refleksni testovi (CART) a potom i analiza varijabiliteta srčane frekvence (HRV), sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kao i analiza barorefleksne senzitivnosti (BRS). Nelinearna analiza HRV učinjena je prema Poincare Plot. Dobijeni rezultati su upoređeni sa 77 zdravih ispitanika.

Rezultati: U ovoj studiji AD (simpatikusa, parasimpatikusa ili kombinovana) detektovana je kod 51.5% bolesnika sa teškom formom KOVID-19 78.0% sa blagom formom i razlika je bila značajna u poređenju sa zdravim kontrolama ($p=0.018$). Ortostatska hipotenzija utvrđena je kod 33.0% KOVID-19 bolesnika u poređenju sa 2.6% kontrola ($p=0.001$). Najveći broj analiziranih spektralnih parametara HRV i BPV potvrdio je postojanje AD koja je bila izraženija kod bolesnika sa teškom formom KOVID-19. BRS je bio značajno snižen u KOVID-19, ukazujući na značajno povišen rizik od naprasne srčane smrti u ovoj grupi bolesnika.

Zaključak: Analiza postojanja kardiovaskularne autonomne neuropatije, kojom bi se objasnile brojne kliničke manifestacije, bi trebalo da bude sastavni deo dijagnostičkog algoritma u KOVID-19. Testovi su neinvazivni i omogućili bi jasnu stratifikaciju bolesnika prema riziku od nastanka naprasne srčane smrti i postkovid sindroma (long COVID-19).

MINIMALNO INVAZIVNE PROCEDURE U TERAPIJI TIROIDNIH BOLESTI

Miloš Žarković

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Tiroidni nodusi spadaju u najčešće patološke nalaze kod ljudi. Učestalost nodusa, dijagnostikovanih ultrazvukom je 20 do 76 posto u zavisnosti od populacije i starosti ispitanika. Kod osoba koje nisu imale tiroidnu bolest prevalenca tiroidnih nodusa na autopsiji je oko 50%. U zavisnosti od populacije, prevalenca karcinoma štitaste žlezde u tiroidnim nodusima je 5 do 14%. Zbog velike učestalosti benignih nodusa štitaste žlezde, ukazala se potreba za novim, minimalno invazivnim pristupima lečenja. Za sada su to perkutana ablacija etanolom i metode termoablacije (perkutana laserska ablacija, perkutana radiofrekventna ablacija, perkutana mikrotalasna ablacija i transkutana ablacija visoko fokusiranim ultrazvukom). Metode termoablacije se baziraju na generisanju toplote u tkivima. Sve navedene metode se izvode ambulantno, sa minimalnom lokalnom, ili bez anestezije i retkim neželjenim dejstvima. O onosu na hirurško lečenje minimalno invazivne metode ablacije (MIMA) tiroidnih nodusa imaju prednosti. Pacijenti lečeni MIMA imaju bolji kvalitet života, ređi nastanak hipotireoze, kraće trajanje hospitalizacije i bolji kozmetički efekat. Osim toga cena MIMA je niža. U onosu na hirurško lečenje MIMA imaju manju učestalost komplikacija.

Perkutana ablacija etanolom se primenjuje isključivo za cistične i dominantno cistične lezije. Metoda je jednostavna, bezbedna, jeftina i daje odlične rezultate. Metode termoablacije se koriste za solidne noduse i takođe daju odlične rezultate. Svaka od metoda termoablacije ima svoje prednosti i nedostatke. Neke su tehnički veoma jednostavne, dok druge zahtevaju određeni stepen manuelne spretnosti operatera.

Evropska tiroidna asocijacija je izdala preporuke za korišćenje ovih metoda u lečenju benignih promena, a očekuju se i preporuke za lečenje malignih promena štitaste žlezde.

ATIPIČNE PREZENTACIJE GREJVSOVE ORBITOPATIJE

Jasmina Ćirić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS

SAŽETAK

Grejvsova orbitopatija (GO) pokazuje velike varijacije u kliničkoj prezentaciji. Kao tipičnu kliničku prezentaciju obično prepoznajemo kombinacije čestih promena ili neku od veoma karakterističnih pojedinačnih. Nije sasvim poznat razlog variranja, ali su uzroci verovatno kompleksnost anatomske građe zahvaćene orbitalne regije, različiti spoljni i unutrašnji uticaji, kao i starenje. Intrapersonalne varijacije koje daju asimetriju su najverovatnije uslovljene slučajnom raspodelom uticaja. Kao atipične prezentacije u užem smislu su izdvojene tri forme GO. Unilateralna GO (UGO), se javlja u <10% slučajeva. UGO vremenom prelazi u bilateralnu (BGO) u 90-95% slučajeva. Često se javlja u eutiroidnih osoba koje kasnije razviju Grejvsovu bolest, te UGO pratično prethodi klasičnoj formi bolesti. UGO se klinički ispoljavanja isto kao BGO po težini, aktivnosti, starosnoj i polnoj distribuciji. Način lečenja aktivne UGO je isti kao BGO, osim što je moguće ponavljanje ciklusa lečenja zbog naknadnog razvoja kontralateralnih promena. Hiruško lečenje ima dve opcije: unilateralni tretman ili čekanje razvoja bolesti na drugom oku i orbiti. Druga atipična prezentacija je eu / hipotiroidna GO koja se javlja u 1.6-8.6% slučajeva. U eu / hipotiroidnoj GO uočena je značajno manje izražena težina i aktivnost, a veća asimetrija proptoze. Takođe su niža TRAB i TPO At. Tok bolesti je nepredvidiv, a lečenje je uobičajeno. Treća atipična prezentacija je subluksacija bulbusa koja se u GO javlja kao spontana, s prevalencom 0.1%. Normalno se trećina očne jabučice nalazi iza interkantalne linije na CTu (spaja prednje ivice zigomatičnog procesusa), a u subluksacije dolazi do skoro potpunog pomeranja bulbusa van orbite. Uslovi nastanka su verovatno povećanje intraorbitalnog volumena, plitke orbite i/ili mlitavi kapci. To je akutni događaj koji može da komplikuje GO i neophodna je hitna manualna repozicija, ili lečenje dekompresijom orbite i korekcijom kapaka u zavisnosti od trajanja i težine slike.

ŠTITASTA ŽLEZDA TOKOM I POSLE KORONE

Biljana Nedeljković-Beleslin

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog Centra Srbije

SAŽETAK

Korona virus ostvaruje svoj uticaj na štitastu žlezdu direktnim i indirektnim putem.

Što se tiče direktnog uticaja, za SARS-CoV-2 se zna da koristi angiotenzin konvertujuće enzim 2 receptore (ACE2) u kombinaciji sa transmembranskim proteaza serin 2 (TMPRSS2) receptora kao ključni molekularni kompleks za ulazak u ćeliju domaćina. U tiroidnoj žlezdi je identifikovan visok nivo ekspresije i za ACE2 i za TMPRSS2. Pored toga, SARS-CoV-2 može i indirektno da utiče na štitnu žlezdu - hiperaktivnost Th1/Th17 imunog odgovora i citokinska oluja tipični za Covid infekciju mogu da dovedu do inflamacije tiroidne žlezde.

Patohistopatološki nalazi ukazuju na limfocitnu infiltraciju folikularnih i parafolikularnih ćelija. Sekvence SARS genoma su detektovane i u hipotalamusu i adenohipofizi tako da se ne može isključiti sekundarni uticaj na štitastu žlezdu.

Od funkcionalnih poremećaja su opisivane promene koje se vidjaju u sklopu tiroiditisa i eutiroidnog "sick" sindroma, redje hipotireoze. Promene su uglavnom bile prolazne ali su bile klinički značajne. Dosadašnje studije imaju i dosta ograničenja koja se odnose na terapiju koju su pacijenti uzimali a koja može uticati na tiroidni status (kortikosteroidi), nekompletnost podataka (tiroidni hormoni radjeni samo ako je TSH patološki i uzimani u različitim periodima hospitalizacije), nedostatak adekvatne kontrolne grupe..

Svetska zdravstvena organizacija ne savetuje evaluaciju funkcije štitaste žlezde rutinski, tokom Covid infekcije.

LEKOVI I TIROIDNA FUNKCIJA

Milica M. Pešić

Klinika za endokrinologiju KC Niš,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Nišu, Srbija

SAŽETAK

Primena brojnih lekova u tretmanu različitih bolesti može usoviti tiroidnu disfunkciju.

Najčešći poremećaji tiroidne funkcije uočavaju se prilikom primene Amiodarona-moćnog antiaritmika. Amiodaron je lek bogat jodom i tretman ovim lekom uslovljava 50 – 100 puta uvećani dnevni unos joda. Uticaj amiodarona na tiroidnu funkciju ostvaruje se različitim mehanizmima: uticajem na nivo tiroidnih hormona i uticajem na nivo tirostimulišućeg hormona (TSH), direktnim citotoksičnim efektima kao i uticajem na tiroidni autoimunitet. Amiodaronom indukovana tiroidna disfunkcija može se ispoljiti kao tireotoksikoza ili hipotireoza. Amiodaronom uzrokovana tirostoksikoza može se javiti u vidu dve forme (tip I i tip II) koje se razlikuju u pogledu patogeneze i kliničke manifestacije i koje zahtevaju različit tretman. Problem je u činjenici da se u praksi mogu sretati i mešoviti oblici amiodaronom uzrokovane tireotoksikoze.

Tiroidnu disfunkciju mogu izazvati i : interleukin 2 (IL2), interferon alfa, preparati litijuma, visoko aktivna antivirusna terapija, humana monoklonalna anti tela, oktreotid , metformin i brojni drugi preparati. U predavanju se razmatraju mehanizmi koji uslovljavju tiroidnu disfunkciju pri primeni navednih medikamenata.

NOVINE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI NEDOSTATKA HORMONA RASTA KOD ODRASLIH

Sandra Pekić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog Kliničkog centra, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Republika Srbija

SAŽETAK

Sindrom nedostatka hormona rasta (HR) kod odraslih karakteriše se povećanim kardiometaboličkim rizikom (visceralna gojaznost, dislipidemija, insulinska rezistencija, arterijska hipertenzija), izmenjenim telesnim sastavom (povećana količina visceralnog masnog tkiva, smanjena količina mišićne mase), smanjenom mineralnom gustinom kosti, povećanim rizikom za koštane frakture i smanjenim kvalitetom života. Po savremenim preporukama za dijagnostiku nedostatka HR, testiraju se pacijenti sa rizikom za pojavu hipotalamo-hipofizne disfunkcije kao što su pacijenti sa tumorima u selarnoj regiji, nakon operacije u regiji hipofize, nakon kranijalne radioterapije, traumatske povrede mozga, subarahnoidalne hemoragije, kao i mlade osobe u periodu tranzicije koje su u detinjstvu imale dijagnostikovan nedostatak HR. Ukoliko postoji nedostatak drugih hipotalamo-hipofiznih osovina, uvodi se odgovarajuća supstitucionna terapija te se onda procenjuje sekrecija HR. Samo merenje nivoa insulinu-sličnog faktora rasta I (IGF-I) u serumu ima svoje nedostatke i ograničenja u proceni adekvatnosti sekrecije HR kod odraslih, sem u situaciji kada postoji deficit tri ili više hipofiznih osovina. Tada niska koncentracija IGF-I ukazuje sa velikom verovatnoćom na nedostatak HR, pa dinamsko testiranje nije potrebno. U drugim situacijama, potrebno je uraditi stimulacione testove za procenu sekrecije HR. Pored zlatnog standarda, testa insulinske hipoglikemije (ITT), kod odraslih primenjuje se glukagonski test, a u novije vreme u SAD je registrovan nov preparat za oralnu primenu, macimorelin. Pacijenti sa vrednostima HR ispod određene vrednosti praga smatraju se deficitarnim za HR. Ti pacijenti su kandidati za primenu supstitucione terapije HR. Lečenje HR se započinje nižim dozama HR, koje se onda postepeno povećavaju prema koncentraciji IGF-I (gornji opseg referentnih vrednosti za dati uzrast). Neželjeni efekti ovom terapiju su uglavnom blagi i prolazni. Pažljivo individualno doziranje HR obezbeđuje poboljšanje telesnog sastava, mineralne gustine kosti, kvaliteta života, kao i kardiometaboličkih faktora rizika, uz sigurnost primene tokom dugog perioda praćenja ovih pacijenata. Kako bi se smanjila učestalost primene hormona rasta i poboljšala adherencija, sintetisani su brojni dugo-delujući preparati HR (1x nedeljno, 2x nedeljno ili mesečno). Randomizovane kontrolisane studije su u toku i dostupni podaci ukazuju na sličan efekat u poređenju sa dnevnom primenom HR kada se radi o brzini rasta dece i telesnom sastavu, bez pojave značajnijih neželjenih efekata tokom dosadašnjeg perioda praćenja.

MASNA JETRA U HIPOPITUITAIZMU

Dragana Miljić, Sandra Pekić, Mirjana Doknić, Marko Stojanović, Marina Nikolić-Đurović, Zvezdana Jeumović, Ivan Soldatović, Vesna Dimitrijević-Srečković, Milan Petakov

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS Beograd,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Prethodne studije pokazale su povećanu učestalost metaboličkog sindroma kod pacijenata sa hipopituitarizmom u odnosu na opštu populaciju, kao i sve veću upotrebu indeksa koji objedinjuju parametre metaboličkog sindroma, insulinske rezistencije i masne jetre.

Analizirane su elektronske istorije bolesti 282 pacijenta (136 žena, 146 muškaraca) sa dijagnozom hipopituitarizma. Analizirani su antropometrijski podaci, uzrast nastanka hipopituitarizma, dužina trajanja hipopituitarizma, broj hormonskih deficita, vrsta hormonske nadoknade, biohemijski parametri. Koristili smo *IDF / NCEP ATP III* kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma. Pacijente sa hipopituitarizmom smo poredili sa kontrolnom grupom zdravih osoba ispitivanih u smislu postojanja metaboličkog sindroma. Prema formulama iz literature izračunavani su *HOMA IR*, *Matsuda indeks*, *LAP-Lipid accumulation product*, *FLI-Fatty liver index*.

Metabolički sindrom prema *IDF* kriterijumima bio je prisutan kod 57.1% (n=161), a prema *NCEP ATP III* kod 48.6% (n=137) bolesnika sa hipopituitarizmom. Gojaznost je bila prisutna kod 29.4%, arterijska hipertenzija kod 19.1 %, povišen ukupni i *LDL* holesterol kod 76.2%, snižen *HDL* kod 36.9%, povišeni trigliceridi kod 59.9% pacijenata sa hipopituitarizmom. Šećerna bolest bila je prisutna kod 5.1%, a oštećena tolerancija glukoze kod 11.8% naših bolesnika. Prevalenca metaboličkog sindroma bila je značajno veća kod žena sa hipopituitarizmom u odnosu na muškarce (*IDF* 63.2% vs 51.4% p=0.04; *ATP III* 54.4% vs 43.2% p=0.059). Kod žena sa hipopituitarizmom postojala je za 30% veća učestalost metaboličkog sindroma u odnosu na žene iz kontrolne grupe. Lipidni profil bolesnika sa hipopituitarizmom istog indeksa telesne mase bio je značajno lošiji u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba. Značajni prediktori metaboličkog sindroma u hipopituitarizmu su starost (p<0.001), hipopituitarizam stečen u odrasлом dobu (p=0.02), gojaznost (p<0.001) i nenadoknađeni hipogonadizam kod žena (p=0.03).

Ehsonografski nalaz masne jetre bio je prisutan kod 20.6% bolesnika sa hipopituitarizmom (samo ultrazvučni nalaz steatoze kod 13.5% (n=38), dok je 7.1% (n=20) imalo i povišene transaminaze). Metabolički sindrom prema *IDF* kriterijumima bio je prisutan kod 57.1% (n=161), a prema *NCEP ATP III* kod 48.6% (n=137) bolesnika sa hipopituitarizmom. Povezanost nalaza masne jetre je nađena sa prisustvom metaboličkog sindroma, gojaznosti, dijagnozom nefunkcijskih adenoma hipofize, pozitivnom porodičnom anamnezom za šećernu bolest, prisustvom DM/ITG, prisustvom arterijske hipertenzije, sniženim *HDL* holesterolom, povišenim trigliceridima, nenadoknađenim nedostatkom HR. Pacijenti sa masnom jetrom imali su značajno veće vrednosti ITM, obima struka, glikemije i triglicerida, *LAP i FLI* indeksa i niži *HDL* u odnosu na one bez masne jetre. Vrednosti *HOMA IR* i *Matsuda indexa* značajno su se razlikovali kod pacijenata sa nalazom masne jetre u odnosu na one bez, ukazujući na veći stepen insulinske rezistencije kod ovih bolesnika. Nađena je značajna povezanost nalaza masne jetre sa indeksima steatoze *LAP i FLI*.

Metabolički sindrom je prisutan kod polovine pacijenata sa hipopituitarizmom, a masna jetra kod petine. Starost i gojaznost su nezavisni prediktori metaboličkog sindroma, dok oni specifični za hipopituitarizam uključuju hipopituitarizam stečen u odrasлом dobu i nenadoknađen hipogonadizam kod premenopausalnih žena. Bolesnici sa masnom jetrom imali su teži metabolički sindrom i insulinsku rezistenciju, kao i značajno veće vrednosti indeksa steatoze *LAP i FLI*, koji su se pokazali kao dobri markeri steatoze.

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM U KLINIČKOJ PRAKSI

Aleksandra Marković

Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) predstavlja generalizovani poremećaj metabolizma kalcijuma, fosfata i kostiju koji je uzrokovan povećanom sekrecijom paratireoidnog hormona (PTH). Postoji tradicionalno mišljenje da u 80% slučajeva jedna abnormalna žlijezda uzrokuje PHPT. Poremećena žlijezda obično predstavlja benignu neoplazmu ili adenom, a rijetkko karcinom paratireoidne žlijezde. U oko 15% slučajeva postoji hiperfunkcija paratireoidnih žlijezda koja je hereditarna i često udružena sa drugim endokrinim abnormalnostima, čineći multiple endokrine neoplazije. Karcinom paratireoidnih žlijezda, kao uzrok primarnog hiperparatireoidizma nalazi se u oko 1% slučajeva. Kod postojanja karcinoma često se sreću koncentracije serumskog kalcijuma od 3.5 do 3.7 mmol/l, što treba da upozori hirurga na potrebu da odstrani abnormalnu žlijezdu uz izbjegavanje rupture kapsule. PHPT je obično blaga bolest koja može dati povećan kasni kardiovaskularni mortalitet. Hipertenzija i aritmije su često udružene sa PHPT ali bez udruženosti sa ispoljavanjem klasičnih simptoma PHPT. Zbog toga se može očekivati da i u asimptomatskih bolesnika sa PHPT postoji poremećaj srčane funkcije. Smatra se da su hiperkalcemija i povišen nivo PTH uključeni u razvoj hipertrofije lijeve komore, direktni pozitivni hronotropni efekat i posredovani inotropni efekat. Naime, PTH aktivira protein kinazu C (PKC) kardiomiocita preko PKC aktivirajućeg domena na hondrocitima, što vodi ka hipertrofiji i re-ekspresiji fetalnog tipa proteina u kardiomiocitima što bi moglo doprinijeti hipertrofiji lijeve komore. Obzirom da se u diferencijalno – dijagnostičkom razmatranju hiperkalcemije najčešće pravi razlika između PHPT i malignih oboljenja, treba imati u vidu da oko 11 do 15% ovakvih bolesnika ima dvostruku patologiju. Dijagnoza PHPT se obično postavlja slučajno. Iako anamneza i kliničko ispitivanje čine osnov, dijagnoza se postavlja laboratorijskim ispitivanjem, a glavno obilježje predstavlja hiperkalcemija uz neadekvatno visoke vrijednosti PTH. Oko četvrtine pacijenata može imati uredne vrijednosti serumskog kalcijuma, uz povišen PTH. Pored laboratorijskih analiza, da bi lokalizovali oboljelu paratiroidnu, koriste se i vizualizaciona ispitivanja (UZ, MIBI scintigrafija, CT, MRI). Hirurški tretman je jedini optimalni način liječenja PHPT. Operacija podrazumijeva ne samo uklanjanje oboljele žlijezde već i identifikaciju i očuvanje ostale tri paratireoidne žlijezde, ili ako se radi o hiperplaziji kao uzroku PHPT uklanjanje tri i djelimično uklanjanje četvrte paratireoidne žlijezde.

ALLGROVE SINDROM

Miloš Stojanović

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS

SAŽETAK

Jeremy Allgrove 1978. godine je opisao četiri osobe iz dve familije koje su imale hipokortizizam i ahalaziju kardije ezofagusa. Tri osobe su imale smanjenu sekreciju suza a jedna osoba je imala i autonomnu disfunkciju. Zaključio je da se radi o naslednom familijarnom oboljenju. Allgrove-ov ili AAA (adrenalna insuficijencija, alacrima, achalasia) sindrom se javlja kod oba pola. Nasledjuje se autozomno recesivno a prezentuje se insuficijencijom nadbubrega koja je rezistentna na ACTH sa udruženom ahalazijom i smanjenjenom sekrecijom suza. Opisane su progresivno udružene bolesti: motorna, senzorna i autonomna neuropatija, atrofija optikusa, retinopatija, mentalna retardacija, parkinsonizam, disartrija, ataksija, hipoglikemije, hiperkeratoza, suva i hladna koža, osteoporoza koje se mogu godinama ispoljavati od početka bolesti. Dr Huebner i saradnici iz Drezdena identifikovali su lokus sa mutacijama na hromozomu 12q13 i AAAS gen sa neuroendokrinom ekspresijom nazvan je ALADIN (adrenalna insuficijencija, alacrima, achalasia, neurološki poremećaji). Sekvenciranje ALADIN gena kod pacijenata sa Allgrove sindromom je identifikovalo različite mutacije koje nisu bile u korelaciji sa fenotipskom prezentacijom sindroma. Pacijenti sa istom mutacijom su pokazivali velike razlike u kliničkoj slici i vremenu pojave simptoma.

SAVREMENE PREPORUKE ZA TERAPIJU DISLIPIDEMIJA

Katarina Lalić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Brojna nova istraživanja i dalje potvrđuju da nakupljanje holesterola (h) iz lipoproteina niske gustine (low density lipoproteins; LDL) i drugih lipoproteina bogatih holesterolom koji sadrže apolipoprotein (Apo) B u zidu krvnih sudova predstavlja dominantni faktor rizika za razvoj ateroskleroze. U tom smislu, nekoliko novih, placebo kontrolisanih kliničkih studija pokazale su da dodavanje novih, snažnih hipolipidemijskih agenasa, ezetimiba ili anti-proprotein konvertaza subtilisin/keksin tipa 9 (PCSK9) monoklonskih antitela uz terapiju statinima dodatno smanjuje rizik od aterosklerozne kardiovaskularne bolesti (KVB), što je direktno i pozitivno koreliralo sa postignutim apsolutnim smanjenjem LDL-h. Dodatno, navedene studije jasno su pokazale da što su niže postignute vrednosti LDL-h, manji je rizik od budućih KV događaja, bez donje granice za vrednosti LDL-h, ili efekta „J-krive“. Imajući u vidu ova nova saznanja, krajem 2019. godine objavljene su nove, zajedničke preporuke Evropskih udruženja za aterosklerozu i kardiologiju (EAS/ESC) u okviru kojih su date smernice za terapiju lipidskih poremećaja, pre svega na osnovu nivoa KV rizika. U tom smislu, u preporukama su identifikovana 4 nivoa KV rizika: nizak, umeren, visok i vrlo visok KV rizik i prema stepenu rizika postavljene su ciljne terapijske vrednosti za LDL-h. Novina u navedenim preporukama je izdvajanje kategorije vrlo visokog KV rizika i značajna dodatna redukcija ciljnog nivoa LDL-h za ove pacijente, na manje od 1,4 mmol/L. Prema navedenim preporukama, lečenje se započinje primenom visoko potentnim statinom ili statinom u maksimalno tolerabilnoj dozi. Ukoliko se maksimalno tolerabilnom dozom statina ne postižu navedene ciljne vrednosti, sledeći terapijski korak je uvođenje ezetimiba. Nakon toga, u terapiji se preporučuje primena nove grupe lekova, monoklonskih antitela na PCSK9 (glavni regulator razgradnje i aktivnosti LDL receptora) čime se mogu postići ovako zahtevne ciljne vrednosti LDL-h (dodatno smanjenje LDL-h i do 70%). Takođe, efekat PCSK9 inhibitora je značajan i u smanjenju rizika za nove KV događaje. U razvoju je i nekoliko medikamentata usmerenih na podizanje nivoa HDL-h, mada preliminarni rezultati nisu zadovoljavajući, dok se neki stariji preparati (niacin) više ne preporučuju u tretmanu dislipidemija. Konačno, kombinovana terapija statin+fibrat preporučuje se samo za pacijente sa aterogenom dislipidemijom (povišeni LDL-h, a HDL-h <0,9 mmol/l uz istovremeno prisutne Tg > 2,3 mmol/l).

FAMILIJARNA HIPERHOLESTEROLEMIJA: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV

Gabrijela Malešević

Odjeljenje za endokrinologiju sa opštom internom medicinom, UKC RS,
Medicinski fakultet, Banja Luka

SAŽETAK

Familijarna hiperholesterolemija (FH) je monogenetska, autozomno dominantna dislipidemija. Heterozigotna forma (HeHF) je često oboljenje sa prevalencom 200-250/milion, a homozigotna (HoHF) je rijetka 1/milion stanovnika. Kod pacijenata sa FH najčešće mutacije su na genima za LDL receptor, APOB i PCSK9. U laboratorijskim nalazima ovih pacijenata dominiraju izrazito povišene vrijednosti LDL-h (iznad 95 percentila za uzrast i pol). Kod pacijenata sa FH dugotrajna izloženost visokim vrijednostima LDL-h dovodi do razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB). Pacijenti sa neliječenom HeHF imaju 10-20 puta veći rizik za razvoj KVB. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze FH je genska analiza. Za dijagnozu FH se koriste skor sistemi, analiziraju se laboratorijski i fizikalni nalaz, lična i porodična anamneza. Kod odraslih osoba za postavljanje kliničke dijagnoze FH najčešće se primenjuje Dutch MEDPED skor sistem (Make Early Diagnoses and Prevent Early Deaths). Članovi porodice pacijenata sa FH se testiraju kroz kaskadni screening, a klinička dijagnoza se postavlja na osnovu USA MEDPED-a. Osnovu medikamentne terapije čini intenzivna primjena statina sa ezetimibom, a ako se ne postignu ciljne vrijednosti dodaju se inhibitori PCSK9 enzima. Kod određenog broja pacijenata i pored medikamentne terapije, zbog ne postizanja ciljnih vrijednosti neophodna je primjena LDL afereze. Kod ovih pacijenata adekvatnim liječenjem se značajno redukuje kardiovaskularni rizik, a kasno započinjanje terapije i subdoziranje hipolipemika su osnova terapijskog neuspjeha.

ATEROGENA DISLIPIDEMIJA U METS, PREDIJABETESU I TIP 2 DM

Mithad Hajder

Univerzitetski klinički centar Tuzla, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Tuzla, Federacija BiH

SAŽETAK

Aterogenu dislipidemiju (AD) čine povišeni nivoi triglicerida u plazmi, povišeni lipoproteini bogati trigliceridima (VLDL-C, IDL-C i small dense LDL-C), nizak HDL-C, uz povišen apoB i snižen apoA-I. Sve komponente AD su faktori rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD) kod pacijenata sa MetS ili T2DM. Porast holesterola prati porast rizika ASCVD dok smanjenje holesterola snižava rizik za ASCVD. Zbog inzulinske rezistencije u masnom i mišićnom tkivu povećana je lipoliza masti uz stvaranje slobodnih masnih kiselina (FFA), koje dopijevaju u jetru, gdje se ponovo esterificiraju u TG. Povišena koncentracija glukoze uz ApoB i FFA dovodi do pojačanog stvaranja VLDL-C1 čestica bogatih TG. Iz VLDL-C1 pod uticajem holesterilnog estera (CETP) stvaraju se small dense LDL i HDL, a onda se pod uticajem jetrene lipaze (HL) stvaraju smaller-LDL-C <25.64nm (tip B) i smaller-HDL-C. Smaller-LDL-C su antigen za razvoj ateroskleroze. U procjeni rizika za budući razvoj ASCVD koriste se i različiti aterogeni indeksi: odnos LDL-C/HDL-C > 2.90, odnos TC/HDL-C ≥4.3, odnos apoB/apoA-I > 0.60, i non-HDL-C >3.3 mmol/L.

Terapija statinima je temelj liječenja AD. Ako se želi postići sniženje LDL-C <30% koriste se statini niskog intenziteta. Ako želimo postići smanjenje LDL-C za 30%-50% koristimo statine umjerenog intenziteta, a ako cilj nije postignut daju se statini visokog intenziteta da bi se smanjio nivo LDL-C do 50%. Ako kombinujemo terapiju statina visokog intenziteta sa Ezetimibe i inhibitorima PCSK9 nivo LDL-C se može smanjiti za 85%.

Ključne riječi: aterogena dislipidemija, trigliceridi, small dense LDL-C, HDL-C, ASCVD.

PANKREATOGENI DIJABETES I DRUGI ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI U STANJIMA EGZOKRINE INSUFICIJENCIJE PANKREASA

Svetlana Jelić

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

²Univerzitetski klinički centar „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Dobro je poznato da je pankreas organ sa dvojnog, egzokrinog i endokrinog funkcijom. Adekvatan rad duktalnih i acinusnih ćelija, sa jedne strane, i beta ćelija pankreasnih ostrvaca, sa druge, je međusobno povezano. Tako, skok hormona pankreatičnih ostrvaca, prvenstveno insulina, koji se dešava nakon obroka, stimuliše egzokrinu sekreciju pankreasa, obezbeđujući na taj način potrebnu digestiju unetih hranljivih materija. Nasuprot tome, u stanju gladovanja glukagon suprimira egzokrinu sekreciju pankreasa. Istovremeno, duktalne i acinusne ćelije, lučenjem citokina i faktora rasta, utiču na pravilnu aktivnost pankreatičnih ostrvaca.

Upravo zbog navedenih međusobnih uticaja „endokrinog“ i „egzokrinog“ pankreasa, cilj ovog predavanja je da prikaže najčešće endokrinološke poremećaje, koji se javljaju u oboljenjima pankreasa praćenim stanjima njegove egzokrine insuficijencije.

U samom fokusu će naravno biti pankreatogeni dijabetes tipa 3c. Uz prikaz epidemioloških, patofizioloških i kliničkih karakteristika ovog tipa šećerne bolesti, biće date i preporuke za optimalni dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima sa poremećajima funkcije ili oboljenjima egzokrinog i/ili endokrinog pankreasa.

Dijabetes melitus tip 3c (T3cDM) predstavlja tip dijabetesa koji se javlja u oboljenjima egzokrinog pankreasa. Učestalost ove bolesti procenjena je na oko 5 - 10% u populaciji dijabetičara u zapadnim zemljama. Bolest egzokrinog pankreasa koja je najčešće prisutna u osnovi T3cDM je hronični pankreatitis, a sledi je karcinom pankreasa. Ostale bolesti egzokrinog pankreasa koje mogu biti osnov nastanka T3cDM su: druge forme pankreatitisa, hemohromatoza, cistična fibroza, fibrokalkulozna pankreatopatija, trauma pankreasa, pankreatektomija i agenezija pankreasa.

T3cDM je forma dijabetesa sa kliničkim i laboratorijskim karakteristikama, koje se razlikuju od dijabetesa tip 1 (T1DM) i 2 (T2DM) i do sada nisu uspostavljeni jasni vodiči za dijagnozu i terapiju ove bolesti. Prema Ewald N i sar. predložene su dve grupe kriterijuma za postavljanje dijagnoze T3cDM. 1. Veliki kriterijumi: a) oštećena egzokrina funkcija pankreasa, b) patološki nalazi na pankreasu verifikovani različitim vizuelizacionim metodama i v) odsustvo imunoloških markera T1DM. 2.

Mali kriterijumi: a) nedostatak sekrecije pankreatičnog polipeptida, b) poremećaj u sekreciji inkretina, v) odsustvo insulinske rezistencije, g) oštećena funkcija beta ćelija i d) niska serumska koncentracija liposolubilnih vitamina.

Metaboličke karakteristike T3cDM, koje ga razlikuju u odnosu na T1DM i T2DM su: retke ketoacidoze, srednje učestale hiperglikemije, česte hipoglikemije, povećana periferna, a smanjena osetljivost jetre na insulin i deficit svih glukoregulatornih hormona (insulina, glukagona, pankreatičnog polipeptida, glukagonu sličnog polipeptida-1 i gastričnog inhibitornog peptida). Tako se ranim markerom T3cDM u čijoj osnovi su: cistična fibroza, hronični pankreatitis, karcinom pankreasa i resekcija pankreasa, smatra deficit u oslobađanju pankreatičnog polipeptida i poremećaj u osetljivosti jetre na insulin. Osnovni uzrok nastanka T3cDM kod hroničnog pankreatitisa je destrukcija ćelija ostrvaca zapaljenjskim procesom. Dodatno poremećaj u varenju vodi smanjenoj sekreciji inkretina i na taj način se smanjuje oslobađanje insulina iz preostalih beta ćelija. Cilj ovog rada je da se prema dosadašnjim dostupnim podacima iz literature detaljnije prikažu epidemiološke, patofiziološke i kliničke karakteristike T3cDM, radi pouzdanijeg dijagnostikovanja ove bolesti kod pacijenata i definisanja optimalnog terapijskog pristupa.

SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIJABETES MELITUSA TIP 2 U REPUBLICI SRPSKOJ UDRUŽENJA ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Snježana Popović-Pejičić,^{1,2} Valentina Soldat-Stanković,^{1,2} Gabrijela Malešević,^{1,2} Aleksandra Marković,^{1,2} Bojana Carić,^{1,2} Milena Brkić¹

¹Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci,

²Univerzitetsko klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Uvod: Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske (UED RS) je uzimajući u obzir specifičnost zdravstvenog sistema i organizaciju dijabetološke zaštite u Republici Srpskoj (RS) izradilo smjernice za liječenje dijabetosa melitusa tipa 2 (T2D), prepoznajući potrebu za nadopunom postojećih vodiča za T2D u Republici Srpskoj u skladu sa najnovijim preporukama međunarodnih stručnih društava. Potreba za lokalnim smjernicama ogleda se u pojavi novih dostupnih terapija, odnosno lijekova i naučnih saznanja o njihovoj efikasnosti i sigurnosti, kao i promjeni paradigme terapije koja postaje sveobuhvatnija u smislu prevencije komplikacija, u prvom redu kardiovaskularnih.

Materijal i metode: Izrađeni su jednostavni i pregledni terapijski algoritmi, uzimajući u obzir najnovija saznanja o djelotvornosti i sigurnosti primjene novih antihiperglikemijskih agensa, kao i njihovoj dostupnosti, sa ciljem olakšanja rada svim ljekarima koji se u okviru svakodnevnog kliničkog rada bave liječenjem oboljelih od DMT2.

Diskusija: Svim oboljelim od DMT2 je potrebna promjena stila života uz pridržavanje osnovnih mjera liječenja, kao što su pravilna ishrana, fizička aktivnost, strukturisana edukacija i samokontrola. Farmakološka terapija se primjenjuje, uz osnovne mjere liječenja, od trenutka dijagnoze T2D. Metformin je prva, preferirana linija terapije, nakon koje slijedi postepeno uvođenje lijekova na osnovu procijenjenog individualnog nivoa HbA1c. Ono obuhvata dvojnu ili kombinovanu terapiju, potom intenzifikaciju terapije, uz analizu potencijalnih neželjenih efekata i komorbiditeta, kao i ukupnih troškova. Posljednji trendovi u pristupu T2D obavezno uzimaju u obzir i postojanje komorbiditeta (aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog popuštanja i hronične bubrežne bolesti) koji su prisutni kod 15-25% populacije sa T2D. U ovoj grupi pacijenata agonisti GLP-1 receptora ili SGLT2 inhibitori su prvi izbor terapije. Za preostalih 75-85% pacijenata sa T2D, trebalo bi da budu razmotrene i ostale kliničke karakteristike nakon terapije prve linije, kao minimiziranje hipoglikemije, gubitak tjelesne težine i cijena lijekova. Ciljeve liječenja i odabir farmakološke terapije potrebno je prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene komplikacije i ostale činioce.

Zaključak: U cilju poboljšanja liječenja i kvaliteta života oboljelih sa T2D neophodan je racionalan pristup u pozicioniranju pojedinih lijekova u algoritmu liječenja hiperglikemije u T2D. Stoga je neophodno imati praktične, racionalne i lako provedive smjernice za liječenje T2D, u cilju olakšanja rada svim ljekarima u RS koji brinu o ovim pacijentima. Korištenje smjernica u svakodnevnom radu pomaže da se unaprijedi pristup bolesnicima i definišu okviri racionalnog, odnosno optimalnog liječenja T2D. Time se postiže primjerena kontrola bolesti, najvažniji predulov za uspješnu prevenciju komplikacija.

Ključne riječi: dijabetes tipa 2, smjernice, antihiperglikemijski lijekovi.

TARGETING GASTROINTESTINAL TRACT IN TYPE 2 DIABETES

Lea Duvnjak

Vuk Vrhovac University Clinic- UH Merkur, School of Medicine University of Zagreb, Croatia

SAŽETAK

Over the last decades, it has been recognized that the gastrointestinal (GI) tract, historically considered an alimentary organ, plays a crucial role in the regulation of glucose metabolism. It contributes to the maintenance of the metabolic homeostasis by controlling the rate of glucose delivering to the circulation and by secreting multiple hormones from the entero-endocrine cells (EEC) and neurons in the GI tract. GI peptides are involved in the control of gut secretion, nutrient absorption, GI motility and growth, and signaling pathways within the Gut-Brain axis. Current peptide-based therapeutic strategy in type 2 diabetes (DM) has been focused on glucagon like peptide -1 (GLP-1). GLP-1 receptor agonists are widely appreciated agents due to low risk of hypoglycemia, weight loss and beneficial cardiovascular and renal effects. In order to enhance GLP-1's therapeutic effects other gut hormones such as glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), glucagon and peptide YY (PYY) have been evaluated as possible partner hormones. Promising therapeutic consideration include novel GLP-1 RA formulations and multitarget peptides that modulate more than one hormonal pathway. Multifunctioning peptides, including hybrid and chimeric molecules like GLP-1 + gastrin and GLP-1 + glucagon or triple-action chimeric peptides that interact with receptors for GLP-1, GIP and glucagon represent a potentially very interesting therapeutic approach to type 2 DM. **Recently a dual GLP-1/GIP agonist was added to therapeutic armamentarium in type 2 DM showing** significantly higher reductions in hemoglobin A1c and body weight in comparison with GLP-1 agonist alone. Current understanding of the relationship between gut hormones and type 2 DM has tremendously improved our knowledge about metabolic homeostasis. Increased interest in the gut hormones therapeutic potential will likely provide new strategies in the management of obesity and diabetes.

Key words: gastrointestinal hormones, GLP-1 receptor agonists, multifunctioning peptides, Type 2 Diabetes.

PRIMENA NOVIH TEHNOLOGIJA U TERAPIJI TIP 1 DIJABETESA U TRUDNOĆI

Aleksandra Jotić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički centar Srbije Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Poznato je da postizanje i održavanje optimalne glikoregulacije u trudnoći komplikovanoj tipom 1 dijabetesa (T1D) predstavlja klinički izazov imajući u vidu izrazitu glikemijsku varijabilnost i porast dnevne doze insulina. Stoga aktuelne preporuke Američke asocijacije za dijabetes sugerišu striktnu kontrolu glikemija, <5.3 mmol/L za glikemiju našhte i <6.7 mmol/L za postprandijalnu glikemiju (2h), uz HbA1c $<6\%$, bez povećanog rizika od hipoglikemija.

Primena novih tehnologija, terapija kontrinuiranom subkutanom insulinskom infuzijom (KSII) pomoću insulinske pumpe u poređenju sa multipnim dnevnim dozama insulina (MDI) je ostvarila bolju glikemijsku kontrolu tokom prvog trimestra, sa prisutnim, ali manje izraženim povoljnim efektom u drugom i trećem trimestru. Istovremeno, u CONCEPTT studiji, pokazana je prednost kontinuiranog glukoznog monitoringa (KGM) uz terapiju KSII (eng. sensor augmented pump, SAP), u pacijentkinja sa T1D u trudnoći, ili onih koje su planirale trudnoću. Rezultati su pokazali značajno niži HbA1c nakon 34 nedelja praćenja u grupi trudnica na SAP. Takođe, pacijentkinje na SAP su kraće bile u hipoglikemijskom opsegu, uz nižu glikemijsku varijabilnost. Dodatno, u žena iz SAP grupe registrovano je manje novorođenčadi sa većom telesnom težinom za gestacijsku starost, kao i ređa potreba za prijem u jedinice neonatalne intenzivne nege, manji broj hipoglikemijskih epizoda, i kraće zadržavanje u bolnici.

Rezultati CONCEPTT studije su bili osnova za preporučene ciljne vrednosti parametara KGM u trudnica sa T1D, i to za vreme provedeno u opsegu (time in range TIR) $3.5-7.8$ mmol/l $>70\%$ (16 h 48 min). Međutim, ciljne vrednosti za TIR postiže samo 10% žena u prvom i drugom, i do 30% žena u trećem trimestru. Ipak, pokazano je da je svaki porast TIR od 5% , ostvaren ranije u toku trudnoće je povezan sa klinički povoljnijim neonatalnim ishodima.

U celini, postizanje optimalne metaboličke kontrole i neonatalnih ishoda ostaje izazov, i u eri primene novih tehnologija u trudnica sa T1D.

SAVREMENA TERAPIJA TIP 2 DIJABETESA: EVOLUCIJA PREPORUKA

Nebojša M. Lalić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog
kliničkog centra Srbije

SAŽETAK

Brojna istraživanja sprovedena poslednjih godina ukazala su da u patogenezi tipa 2 dijabetesa (T2D) postoji udruženo delovanje više različitih poremećaja koji utiču na izbor terapijskog agensa. Međutim, dugo se u terapiji T2D insistiralo na striktnoj metaboličkoj kontroli u cilju redukcije komplikacija i kardiovaskularne bolesti (KVB), ali rezultati ovog „glukocentričnog“ pristupa nisu doveli do željenog smanjenja komplikacija. Povoljni rezultati velikih, randomizovanih studija KV ishoda novih lekova (GLP-1 receptor agonisti i SGLT-2 inhibitori) potpuno su promenila terapijski pristup u T2D gde redukcija KVB i bubrežnih poremećaja postaju podjednako važni terapijski ciljevi. Ove dve klase lekova su pokazale snažnu kardio-renalnu protektivnost, kao i smanjenje rizika za srčanu insuficijenciju (SGLT-2 inhibitori).

U najnovijem konsenzusu o terapiji hiperglikemije u T2D sveobuhvatna redukcija KV rizika postala je glavni fokus terapije ovih pacijenata. Izbor terapijskog agensa u dijabetesu nameće potrebu individualizacije i zavisi od prisutne KVB. U tom smislu, posle metformina, u pacijenata sa KVB preporučuje se primena lekova iz grupe GLP-1 receptor agonista ili SGLT-2 inhibitora, a bez KVB terapija se prilagođava potrebama pojedinačnog pacijenta uzimajući u obzir rizik od hipoglikemija, prisustvo gojaznosti ili troškove lečenja. Novina u ovim preporukama je i da se primena GLP-1 receptor agonista ili SGLT-2 inhibitora savetuje ne samo u pacijenata sa manifestnom KVB, već i u pacijenata sa visokim KV rizikom. U daljem intenziviranju terapije, ističe se i nova preporuka primene GLP-1 receptor agonista pre insulina, a ako je potreban insulin savetuje se primena bazalnog insulina uveče. Iako razvoj brojnih novih terapijskih agenasa u T2D predstavlja izuzetan napredak, sa druge strane predstavlja i poseban klinički izazov kako izabrati pravi lek za određenog pacijenta sa T2D u cilju ostvarenja ne samo individualnih glikemijskih ciljeva, već i prevencije hroničnih komplikacija dijabetesa.

ATEROSKLEROZA KOD BOLESNIKA SA METABOLIČKIM SINDROMOM I/ILI DIABETES MELITUSOM: EVOLUCIJA NAŠIH ZNANJA - OD PREVENCIJE DO REVASKULARIZACIJE

Miodrag Ostojić, Nebojša M. Lalić, Tamara Kovačević-Preradović, Snježana Popović-Pejičić, Bojan Stanetić, Aleksandra Nikolić, Duško Nežić, Duško Vulić, Miloš Stojiljković, Rajko Igić, Ranko Škrbić, Milovan Bojić, Vlado Đajić

SAŽETAK

Iako danas još ne poznajemo sve patofiziološke mehanizme koji dovode do ateroskleroze (ATS), pogotovu rane, zna se da metabolički sindrom (MS) i/ili diabetes mellitus (DM) predstavljaju značajne faktore rizika. Promene nastaju i na malim, a i velikim krvnim sudovima dovodeći do funkcionalnih pa i anatomske oštećenja organa kao što su srce, mozak, bubrezi, retina, ekstremiteti. Zna se da genetski mehanizmi, kao i način života imaju značajnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma i/ili diabetesa, kao i ateroskleroze. Otkrivanjem genetskih mehanizama, korišćenjem jednostavnih metoda kao što je istorija bolesti i porodična anamneza, pogotovo i analizom genoma, koja će sigurno za desetak godina biti široko dostupna, moguće je na neki način predvideti gde će promena načina života biti dovoljno efikasna, a gde je potrebno primeniti i medikamente u prevenciji nastanka kako MS, DM, tako i ATS. Kod izrazite genetske komponente potrebno je rano uvođenje medikamentne terapije. Cilj medikamentne, a i revaskularizacione terapije je smanjenje morbiditeta i mortaliteta, i to ne samo kardiovaskularnog već i totalnog. U poslednjih desetak godina smo naučili da se smanjenje morbiditeta i mortaliteta ne postiže idelanim kontrolisanjem glikemije, već sveukupnim regulisnjem pratećih faktora rizika, posebno dijabetične dislipidemije, povišenog krvnog pritiska, gojaznosti, kao i redovnom fizičkom aktivnosti, pravilnom ishranom i abstinencijom od pušenja. Tu su posebno interesantne nove grupe antidijabetika Glukagon-Like Peptide 1 (GLP1) agonista i Serum-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitora. Interesno je da su SGLT2 inhibitori povećavaju glikozuriju koju smo godinama pokušavali da smanjimo razvijajući kao antidijabetici, a pokazali se značajni, (naročito Dapagliflozin), i za lečenje srčane insuficijencije (sistolne i dijasistolne) i to, što je od neprocenljivog značaja, ne samo kod dijabetičara već i kod bolesnika bez dijabetesa. Kada rast aterosklerotičnog plaka i tromboza (atero-tromboza) akutno ugrozi ishranu organa (srce, mozak, ekstremiteti, bubrezi) neophodna je revaskularizacija koja može biti perkutana interventna kardiološko/radiološka ili hirurška. Postoje kontroverze kada se radi o hroničnim stanjima ishemije, naročito miokarda, da li treba revaskularizacija i koja (interventna ili hirurška).

Autori ovog teksta imaju ogromno iskustvo u primeni preventivnih mera i medikamentnom, interventnom i hirurškom lečenju ovakvih bolesnika, kao i u naučno istraživačkom radu u laboratoriji i dugotrajnim praćenjem svojih bolesnika što je bitno u pristupu svakom pojedinačnom bolesniku. Mnogi lekovi, procedure-intervencije, preporuke zasnovane na dokazima (evidence based medicine) u određenom vremenu, su dolazili i menjali se ili odlazili u zaborav, a medicinski profesionalci kontinuirano, bez prekida, svakodnevno u praksi u interakciji sa svojim bolesnicima primenjuju svoja znanja bazirana i na iskustvu (practice based medicine). To održavanje ravnoteže između medicine zasnovane na dokazima i medicine zasnovane na praksi se pokazalo kao ključno u prevenciji i lečenju ateroskleroze koja je za sada neizbežna i predstavlja na neki način „zamor materijala“ koji je očekivan u 9. ili 10. deceniji života.

ŠTA JE NOVO U PROCJENI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA KOD OSOBA SA DIJABETESOM MELLITUSOM TYP II?

Duško Vulić^{1,2}, Drenka Šećerov-Zečević²

¹Medicinski fakultet, Univerziteta u Banja Luci, Odbor za kardiovaskularnu patologiju, ²Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske

SAŽETAK

Kombinacija dijabetesa, hronične bolesti bubrega, hipertenzije i dislipidemije snažno doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti (KVB), tako da smjernice za 2019. posvećuju posebnu pažnju novim informacijama iz kliničkih ispitivanja koja se bave ovim pitanjima.

Dijabetes je povezan sa dva do tri puta povećanjem KVB, cifrom koja se značajno povećava kod dijabetesa sa dugotrajnim početkom kod mladih, i u prisustvu komorbiditeta (prethodni vaskularni događaji, hronična bubrežna bolest i prisustvo faktora rizika).

Rizik od kardiovaskularnih bolesti je jasno povezan sa trajanjem dijabetesa i sa prisustvom komorbiditeta, uključujući hroničnu bubrežnu bolest i druge faktore rizika od KV. Uvažavajući ovu složenost i usklađujući se sa drugim smjernicama ESC/EASD-a, usvojene su preporuke sa tri nivoa rizika (1) veoma visokim: kod osoba sa DM sa koegzistirajućom KV bolešću i/ili drugim ciljnim oštećenjem ili sa tri ili više faktora rizika ili dugo trajanje T1DM, (2) visok rizik: Trajanje > 10 godina plus još jedan faktor rizika, i (3) umjeren rizik: mlađi pacijenti sa kratkim trajanjem i bez faktora rizika. Nova stratifikacija rizika od kardiovaskularnih bolesti pomaže u donošenju upravljačkih odluka i uvažava složenost upravljanja bolestima kod dijabetesa.

Ovaj pristup zamjenjuje upotrebu izraza primarna i sekundarna prevencija koji pružaju manje tačne definicije kardiovaskularnih bolesti.

TERAPIJA LIPIDNIH POREMEĆAJA U PREVENCIJI ATEROSKLEROZE: NOVI PRISTUPI

Katarina Lalić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS, Beograd, Srbija

katarina.s.lalic@gmail.com

SAŽETAK

Prevenција ateroskleroze, odnosno ishemijske kardiovaskularne bolesti (KVB) kao najčešće kliničke manifestacije ateroskleroze zahteva multifaktorijski pristup, pre svega u redukciji poznatih faktora rizika kao što su, između ostalog, poremećaji u nivou lipida. Brojne studije su ukazale da povišeni nivo LDL holesterola (h) predstavlja snažan prediktor budućeg KV događaja, te je sniženje nivoa LDL-h postao glavni terapijski cilj u svim preporukama. U tom smislu, u najnovijim preporukama iz 2019 godine, identifikovana su 4 nivoa KV rizika: nizak, umeren, visok i vrlo visok KV rizik i prema stepenu rizika postavljene su ciljne terapijske vrednosti za LDL-h. Novina u navedenim preporukama je da je ciljni nivo LDL-h za pacijente sa vrlo visokim KV rizikom postavljen jako nisko, na manje od 1,4 mmol/L! Stoga, u navedenim preporukama izmenjen je i način lečenja ovih pacijenata u cilju postizanja ovako zahtevnih terapijskih ciljeva. Lečenje se započinje primenom visoko potentnim statinom ili statinom u maksimalno tolerabilnoj dozi i ukoliko nije postignit terapijski cilj za LDL-h neophodno je dodati ezetimib. Konačno ako i to nije rezultiralo postizanjem ciljnih vrednosti, u terapiju treba dodati PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor. Sa druge strane, poslednjih godina sve je više preparata u razvoju, kao što su bempedoinska kiselina i inkisiran, te će u bliskoj budućnosti biti dospupan veliki broj terapijskih opcija što nameće potrebu i novog, individualizovanog pristupa svakom pacijentu.

DIJABETES I KARDIOVASKULARNE BOLESTI – MOGUĆNOSTI PREVENCIJA I LIJEČENJA

Snježana Popović-Pejičić,^{1,2} Drenka Šećerov-Zečević,³ Duško Vulić^{1,3}

¹Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

²Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

³Odbor za kardiovaskularnu patologiju, ANURS-a

SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti su daleko najčešće komplikacije kod osoba sa dijabetes melitusom tip 2 (T2D) koje su ujedno i vodeći uzrok mortaliteta ovih osoba. Procjenjuje se da je više od 50% smrtnosti oboljelih od T2D uzrokovano upravo kardiovaskularnim bolestima, a smatra se da su one najvećim dijelom odgovorne za opaženo skraćivanje života od 5 do 10 godina. Kardiovaskularne komplikacije se kod osoba sa T2D javljaju i do 15 godina ranije nego kod nedijabetičara, a rizik njihove pojave je 2 do 4 veći u odnosu na opštu populaciju. Razvoj kardiovaskularnih komplikacija je znatno učestaliji kod osoba sa neregulisanom glikemijom te nezadovoljavajućim vrijednostima lipida, krvnog pritiska ili prekomjernom tjelesnom masom. Kontrola glikemije nije dovoljna za smanjenje kardiovaskularnog rizika kod osoba sa T2D, te stoga u cilju prevencije kardiovaskularnih komplikacija jednaku pažnju treba posvetiti regulaciji glikemije, kontroli lipida i krvnog pritiska. Primjerena regulacija glikemije, koja se ogleda u smanjenju HbA1c, doprinosi smanjenju mikrovaskularnih komplikacija za 24%, smanjenju infarkta miokarda za 15%, kao i u cjelini nižoj smrtnosti. Smanjenje LDL-h za 1,0 mmol / l smanjuje rizik od većih kardiovaskularnih događaja za 20% kod osoba sa T2D liječenim statinima. Osobe sa T2D pripadaju kategoriji visokog ili vrlo visokog kardiovaskularnog rizika, čak i pri normalnim vrijednostima arterijskog pritiska te je stoga procjena njihovog rizika važna već u trenutku postavljanja dijagnoze i prilikom svakog odabira lijekova za liječenje T2D. Novi lijekovi za liječenje T2D zbog toga prolaze dodatne regulatorne provjere prije i/ili nakon puštanja u promet sa ciljem provjere kardiovaskularne sigurnosti. Smjernice ADA/EASD 2018/ 2019 god. za liječenje T2D dodatno kategoriju dostupne lijekove prema procijenjenom riziku kardiovaskularnih događaja. Preporuka je da kod oboljelih koji već imaju prisutnu kardiovaskularnu bolest, posebna pažnja treba posvetiti odabiru antihyperglikemijskih lijekova. Potrebno je uvijek uzimati u obzir kardiovaskularne komplikacije i rizike, te birati terapiju koja pored kontrole glikemije nosi i dokazan kardiovaskularni benefit i prevenciju kardiovaskularnih komplikacija.

Ključne riječi: dijabetes, kardiovaskularne komplikacije, liječenje

UTICAJ GONADNIH STEROIDA NA POLNO SPECIFIČNU GOJAZNOST

Svetlana Vujović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metaboliizma Univerzitetskog Kliničkog centra, Beograd, SRBIJA

SAŽETAK

Polni hormonomi, preko polnih hormona, ostvaruju negonadne efekte u funkciji organa, senzitivnosti i energetskeg metabolizma. Menopauza predstavlja period u životu žene koji nastaje godinu dana posle poslednje menstruacije i traje do kraja života žene. Involutivni hipoandrogenizam muskaraca se odlikuje padom testosterona i specifičnim simptomima i znacima koji su identični onima koje imaju žene u menopauzi. Hipoestrogenizam u žena i hipoandrogenizam u muškaraca su nezavisni faktori rizika za pojavu gojaznosti. U menopauzi se povećava rizik za nastajanje metaboličkog sindroma oko 60%, a muškarci od 25-65. godine prosečno dobijaju oko 12 kg. Gojaznost je u oba pola centripetalnog tipa i predstavlja proinflamacijsko stanje praćeno smanjenjem adaptivnih mehanizama i promocijom autoimunskih poremećaja, smanjenjem T helper limfocita, interleukina-1 beta, interleukina -18 i proizvodnjom beta ćelijskih antitela. Hipoestrogenizam u menopauzi dovodi do gojaznosti sledećim mehanizmima: smanjenjem: hepatičke ekskrecije apolipoproteina, lipolitičkih efekata adrenalina, insulinske senzitivnosti a , povećanjem: apo B, LDL, transkripcije lipoproteinske lipaze, proliferacije adipocita, PAI, CRP, interleukina -6, Lp(a) , oreksigenih peptide i insulinske rezistencije. Pad testosterona kod muškaraca smanjuje: apoA1, a povećava Apo B, proinflamacijske citokine, PAI, LDL, adhezivne molekule, dovodi do oštećenja fibrinolize, povećane inkorporacije holesterola u plak i insulinske rezistencije. Pad gonadnih steroida kod oba pola dovodi do insulinske rezistencije, povećanja slobodnih masnih kiselina, citokina (TNFalfa, IL-6, leptin, rezistin, PPARgamma). Kao posledica javljaju se dijabetes melitus, hipertenzija i kardiovaskulne bolesti. Pravovremenom dijagnostikom hipogonadnog stanja u menopauzi i involutivnom hipoandrogenizmu, a potom i terapijskim delovanjem, sprečava se gojaznost i komplikacije koje smanjuju kvalitet života, dovode do bolesti i povećavaju mortalitet.

Ključne reči: gojaznost, menopauza, involutivni hipoandrogenizam

MEHANIZMI PONOVOG DOBIJANJA U TELESNOJ MASI

Mirjana Šumarac-Dumanović

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

SAŽETAK

Jedan od najvećih izazova u lečenju gojaznosti je sprečavanje povratka kilograma nakon uspešnog gubitka. Vraćanje kilograma nakon gubitka kilograma ima velike interindividualne razlike. Iako mnogi faktori verovatno doprinose ovoj varijaciji, pretpostavlja se da varijabilnost bioloških odgovora povezanih sa smanjenjem adipocita subkutanog masnog tkiva izazvanim gubitkom težine ima važnu ulogu. Gubitak masne mase izaziva skupljanje adipocita, što je praćeno ćelijskim stresom, upalom, izmenjenom sekrecijom adipokina i smanjenom lipolizom. U odsustvu remodelovanja vanćelijskog matriksa tokom skupljanja adipocita, između ćelije i prevelikog vanćelijskog matriksa nastaje mehanički stres, koji inhibira lipolizu i oslobađanje masnih kiselina iz adipocita. Gubitak kilograma izaziva i inflamatorni odgovor u masnom tkivu. Vraćanje kilograma bi, prema tome, moglo bar delimično da zavisi od kombinacije ovih faktora.

PORTION SIZE AND OBESITY - DOES IT MATTERS

Tatjana Milenković

University Clinic of Endocrinology, diabetes and metabolic disorders, Skopje N. Macedonia

SAŽETAK

In 2016, more than 1.9 billion adults (13% of the world's adult population) and 41 million children under the age of 5 years were overweight or obese. Between 1975 and 2016 the worldwide prevalence of obesity nearly tripled. Increases in the portion size of many products and the incidence of eating away from home have paralleled the increase in obesity rates over the previous four decades. Many well-controlled studies have found that large portions of energy-dense foods can lead to excess energy intakes. The availability of large portions of food and beverages over a longer period is connected with a sustained increase in energy intake. For various kinds of foods and drinks, the beneficial impact of portion size on energy intake was proved and is particularly pronounced with energy-dense foods.

Still, there is some evidence that argues against the role of large portions in the obesity epidemic. Factors other than the size of individual meals may well be responsible for a great deal of the observed population weight gain. Other candidates, including (but not confined to) more frequent eating occasions, would appear to have explanatory value as do large portions. One promising strategy is to reduce the energy density of foods while maintaining food weight or volume, so that consumers can eat satisfying portions while reducing their energy intakes.

There is a need for effective educational messages that not only emphasize limiting the consumption of foods high in energy density but also encourage the consumption of those with a low energy density, such as fruits and vegetables. The delivery of consistent messages will require more cooperation among the food and restaurant industries, policy makers and scientists.

Nevertheless, although a direct causal link continues to be established between portion size and obesity, advice on mild portion sizes, particularly of energy dense foods, is currently the cornerstone of most advice on weight management.

Although many strategies have been proposed to counteract the harmful effects of portion size, few data are indicating which are likely to be acceptable in the medium- to long term. Further research is needed to establish what types of interventions targeted at portion size are likely to be effective, in what settings, and among which target groups.

SEKUNDARNI HIPOGONADIZAM KAO POSLJEDICA GOJAZNOSTI

Ivona Risović

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Prevalenca gojaznosti je u stalnom porastu posljednjih godina i poprimila je epidemijske razmjere. Hipogonadizam je važan komorbiditet gojaznosti, koji je često zanemaren. Patomehanizam nastanka ovog poremećaja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

Kod odraslih gojaznih muškaraca manifestuje se kao sekundarni funkcionalni hipogonadizam. Smatra se da postoji biderikciona veza i između gojaznosti i hipogonadizma. Povećana količina masnog tkiva, a samim time i enzima aromataze, razlog su povećane konverzije testosterona u estrogene. Estrogeni preko negativne povratne sprege na nivou hipotalamusa i hipofize mogu dovesti do smanjene koncentracije gonadotropina (FSH i LH) i smanjene stimulacije lučenja testosterona. Nizak nivo testosterona podstiče dalju diferencijaciju adipocita, inflamaciju i insulinsku rezistenciju, što dalje dovodi do povećanja nivoa estrogena, leptina, insulina i inflamatornih citokina koji suprimiraju hipotalamo-hipofizno-gonadnu osovinu.

Gojaznost kod žena povezana je sa nepravilnostima menstrualnog ciklusa, funkcijom ovarija, endometrija i infertilitetom. Sintaza gonadotropina je poremećena zbog povećane periferne konverzije androgena u estrogene. Adipozno tkivo luči leptin, čija se koncentracija povećava u serumu i folikularnoj tečnosti, a snižene vrijednosti adiponektina povezane su sa insulinskom rezistencijom. Insulinska rezistencija inhibira sintezu SHBG u jetri, što može uzrokovati hiperandrogenemiju.

Hipogonadizam koji nastaje kao posljedica gojaznosti je reverzibilan sa značajnim gubitkom tjelesne težine. Promjena stila života je osnova u menadžmentu ovog poremećaja.

EFEKTI INSULIN SENZITAJZERA NA METABOLIČKE ISHODE U PCOS

Valentina Soldat-Stanković

Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci, UKC Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Sindrom policističkih jajnika (PCOS) je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu. PCOS se pored reproduktivnih, karakteriše metaboličkim poremećajima koji se uslo-žnjavaju i pogoršavaju tokom života žena, i dovode do povećanog kardiometaboličkog rizika koji predstavlja sveobuhvatni rizik za nastanak dijabetesa tip 2 i/ili kardiovaskularnog događaja. Pored često prisutne gojaznosti, insulinske rezistencije, hiperinsulinemije, poremećene glikoregulacije i dislipidemije, hipertenzije, centralnu ulogu u povećanju ovog rizika nosi abdominalna gojaznost. Masno tkivo se sada smatra aktivnim imunološkim organom koji ima ključnu ulogu u metaboličkoj homeostazi. U toku gojaznosti, ćelije imunog sistema infiltriraju visceralno masno tkivo u aktivnom procesu koji promovise lokalnu i sistemsku inflamaciju. Sa druge strane, adipociti sekretuju i brojne adipokine. Adiponektin je snižen kod gojaznih žena, i njegova koncentracija raste sa gubitkom tjelesne težine. Adiponektin ima antiaterogeno i povoljno dejstvo na insulinsku senzitivnost.

Još uvek postoji dilema koliko metaboličke komplikacije treba da utiču na izbor terapije za PCOS. Vrlo je bitno identifikovati i redovno pratiti karakteristike metaboličkog sindroma te rizik od razvoja komplikacija. U pacijentica s izraženom inzulinskom rezistencijom lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin poput metformina i mioinozitola važna su terapijska opcija. Inositol fosfoglikani su intracelularni medijatori dejstva insulina koji dovode do značajnog poboljšanja parametara insulinske senzitivnosti, i smanjenja ukupnog holesterola i hipertenzije kod žena sa PCOS što upućuje da ova terapija može smanjiti rizik kardiovaskularne bolesti (KVB) putem normalizacije metaboličkog profila.

Ključne riječi: PCOS, insulinska rezistencija, metabolički sindrom

METFORMIN U TRUDNOĆI: PRO ET CONTRA

Milena Mitrović

Klinika za endokrinologiju , dijabetes i bolesti metabolizma, KC Vojvodine,
Medicinski fakultet Novi Sad

SAŽETAK

Metformin se u trudnoći može primenjivati u sledećim terapijskim indikacijama: 1. Gestacijski dijabetes (GDM) i tip 2 DM, 2. gojaznost bez DM, 3. Sy PCOS. Kada govorimo o terapijskim indikacijama i dilemama oko primene metformina u trudnoći, neophodno je znati i farmakokinetiku metformina u trudnoći. Metformin je hidrofilna molekula, pozitivno naelektrisana i lako prolazi posteljicu zahvaljujući transporterima u placenti. Fetalna koncentracija metformina je oko 50% manja od maternalne. Može se naći u umbilikalnoj krvi u vreme porođaja od 5 do 1263ng/ml. Ne zadržava se u posteljici i ne utiče na placentalni „uptake“ i transport glukoze. Povećan je renalni klirens metformina za 29% tokom trudnoće - potreba za većim dozama u cilju adekvatne glikemijske kontrole. Izlučuje se putem mleka, ali u klinički neznačajnim količinama, samim tim i nema efekta metformina na nivo glukoze u krvi novorođenčeta 4 h posle dojenja.

I pored rezultata kliničkih studija koje su se bavile primenom metformina u trudnoći i dalje postoje različite preporuke vodećih evropskih i američkih asocijacija u odnosu na navedene indikacije za primenu metformina u trudnoći, što s jedne strane kliničarima stvara dileme u svakodnevnom radu, ali sa druge strane i prostor da terapiju individualno prilagođavaju pacijentkinji. Ono što se sigurno zna je da metformin ne povećava rizik od kongenitalnih malformacija, da se dobro toleriše uz retke neželjene efekte, da je jeftin je lek uz dobru komplijansu trudnica u pogledu terapije. U GDM redukuje TT trudnice u poredjenju sa insulinom, čime je u prednosti ukoliko MNT nije dala rezultate , posebno kod gojaznih trudnica. Može biti i do-datak insulinskoj terapiji kod neadekvatno regulisanih trudnica sa GDM u cilju redukcije doze insulina.

Kod trudnica sa T2DM rizik od fetalnih i maternalnih komplikacija je veći nego kod GDM, te je potrebno biti obazriv kod izbora terapije.

Randomizovanih kliničkih studija u toj oblasti još nema, a klinička iskustva favorizuju nastavak primene metformina i nakon potvrde trudnoće, pod uslovom da je time postignuta dobra metabolička kontrola uz dodatak insulina, ako je to potrebno tokom daljeg praćenje trudnoće. Kontradiktorni su rezultati o benefitu primene metformina kod žena sa PCO, koje su nastavile primenu i tokom trudnoće u odnosu na redukciju rizika od GDM, preeklampsiju, redukcija rizika od pobačaja, prevremenog porođaja. Za sada nema preporuka za primenu metformina kod nedijabetesnih, gojaznih trudnica. Još uvek nema pravog odgovora na dugoročne efekte kod dece intrauterino eksponirane metforminu (povećan rizik od gojaznosti dece).

PATOLOŠKI MEHANIZMI U NASTANKU ENDOKRINOPATIJA IZAZVANIH LIJEKOVIMA I FAKTORIMA SREDINE

Milena Brkić

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Da bi se održalo dobro zdravlje, hormoni moraju biti uravnoteženi i djelovati kao uštimani orkestar.

U trenutno neodoljivoj eri polifarmacije, ravnoteža dinamičnog i osjetljivog endokrinog sustava može se lako narušiti farmaceutskim sredstvom poput lijekova ili kozmetoloških preparata. Lijekovi mogu uzrokovati endokrine abnormalnosti putem različitih mehanizama, direktnu promjenu proizvodnje hormona, promjene u regulaciji povratnih informacija osi, na hormonalni transport, vezivanje i signaliziranje, receptorskom i postereceptorskom odgovoru na različitim nivoima i u različitim organima.

Nadalje, lijekovi mogu ometati hormonalne testove, što dovodi do pogrešnih laboratorijskih rezultata koji dezorijentišu kliničari od prave dijagnoze. Takođe razni faktori sredine mogu dovesti do ispoljavanja endokrinoloških bolesti, već u ranom uzrastu. Stoga je izuzetno važno za kliničare da pravovremeno prepoznaju potencijalne faktore koje izazivaju hormonalne i metaboličke abnormalnosti i da blagovremeno intervenišu.

KONTRAVERZE OKO UTICAJA HIPOGLIKEMIJE NA RAZVOJ DEMENCIJE KOD OBOLJELIH OD DIJABETESA

Azra Bureković

KCUS, Medicinski fakultet u Sarajevu

SAŽETAK

Za dijabetes tipa 2 dosljedno se pokazalo da je povezan sa povećanim rizikom za kognitivni pad, sa kliničkom slikom blagog kognitivnog oštećenja, demencijom, vaskularnom demencijom i Alzheimerovom bolešću. Takvi rezultati dokazani su za dijabetes i u srednjem životnom dobu, kao i u starosti. Pokazalo se da su čak predijabetes, inzulinska rezistencija, povezani sa povećanim rizikom za kognitivni pad i povećanom stopom moždane atrofije, a oba su povezana sa demencijom. Važnost povezanosti dijabetesa tipa 2 i demencije Alzheimerove bolesti možda je najbolje shvatiti kao pojam „dijabetes tipa 3“, skovan kako bi opisao dio pacijenata koji razvijaju demenciju Alzheimerove bolesti, vjerovatno zbog degenerativnih promjena mozga povezanih sa dijabetesom. Metaanalitički podaci pokazuju 56% povećan rizik za demenciju Alzheimerove bolesti među osobama sa šećernom bolešću tipa 2. Među istraživanjima koja su obuhvaćena metaanalizom bila je i prospektivna roterdamska studija koja je otkrila da dijabetes tipa 2 značajno povećava rizik od demencije, Alzheimerove bolesti, sa većim rizikom kod ljudi koji su liječeni inzulinom (i stoga je vjerovatno da će biti u težim stadijima bolesti) u početnoj fazi. Čini se da dijagnoza dijabetesa tipa 2 povećava rizik za demenciju Alzheimerove bolesti neovisno, od vaskularnih ili drugih demencija ili od statusa gena APOE E4. Među pacijentima kojima je već dijagnosticirana demencija Alzheimerove bolesti, zabilježena je povećana prevalenca dijabetesa tipa 2 (35% naspram 18%, u kontrolnih ispitanika) i smanjena tolerancija na glukozu (46% prema 24%). Dodatno razmatranje u povezanosti dijabetesa i antidijabetičkog liječenja demencije je hipoglikemija. Ispitanici sa dijabetesom, posebno oni liječeni sekretagognim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od hipoglikemijskih epizoda. Neki su pokazali teške hipoglikemijske epizode kod osoba koje nisu bile dementne, ali nisu svi bili povezani sa povećanim rizikom za demenciju. Samoupravljanje dijabetesa od strane pacijenta je složeno i ponekad zahtijeva složene kognitivne sposobnosti. Stoga nije lako razlikovati da li teška hipoglikemija uzrokuje trajno oštećenje mozga, ili kao što su neki pokazali, demencija je faktor rizika za hipoglikemijske epizode. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za nepodudarnost različitih studija, posebno različitih kriterija kojima se utvrđuje hipoglikemijska epizoda. Dodatna složenost u istraživanju povezanosti hipoglikemije i spoznaje da se većina hipoglikemijskih epizoda ne smatra teškim i teško ih je zabilježiti, pa je razumijevanje njihove uloge u kogniciji ograničeno. Pitanje hipoglikemije posebno je važno kod starijih bolesnika sa dijabetesom. Rizik od teške ili fatalne hipoglikemije povezan sa oralnim lijekovima ili inzulinom raste sa dobi. Veća učestalost hipoglikemije uzrokovana je smanjenom svijješću o hipoglikemijskim simptomima upozorenja, smanjenim izlučivanjem glukagona i izmijenjenom psihomotornom reakcijom, kada je nivo šećera u krvi nizak, što pacijentu onemogućuje poduzimanje koraka da ga koriguje. Stariji pacijenti su osjetljiviji na hipoglikemiju i sve posljedice niskog nivoa šećera u krvi. Poznato je da hipoglikemija utiče na kogniciju, međutim, uticaji teške hipoglikemije na dugoročnu kognitivnu funkciju nisu sigurni. U mlađoj populaciji bolesnika sa dijabetesom tipa 1 ne postoji povezanost između teške hipoglikemije i kognitivne disfunkcije tokom dugoročnog praćenja. Ali, obzirom da su bolesnici sa dijabetesom tipa 2 stariji, hipoglikemija može imati različite uticaje na ovu populaciju.

RENOPROTEKTIVNA TERAPIJA U DIJABETESNOJ BOLESTI BUBREGA

Vlastimir Vlatković

Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Dijabetesna bolest bubrega (DBB) je veliki javno-zdravstveni problem koji karakteriše povišeno izlučivanje proteina urinom i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije. Prevalencija DBB-a kontinuirano je u porastu u cijelom svijetu i nedovoljno je prepoznata kao globalni medicinski, društveni i ekonomski problem. U početnoj fazi, često je nedijagnostifikovana sve do pojave ozbiljnih komplikacija. Pravovremena dijagnoza i odgovarajuće liječenje najbolji su pristupi za rješavanje ove komplikacije dijabetesa. Rana dijagnoza i primjena savremene terapije imaju dugoročnu korist u kontroli progresije bolesti, očuvanju glomerulske filtracije, povećanju očekivanog životnog vijeka, smanjenju komplikacija i ekonomskog opterećenja. Eksponencijalni rast oboljelih od dijabetesa sa bubrežnim komplikacijama, te pojava novih lijekova sa potencijalnim renoprotektivnim dejstvom nametnuli su potrebu za kreiranjem preporuka i smjernica zasnovanih na primjeni novih saznanja i modernih terapijskih pristupa.

Klinički vodič za zbrinjavanje oboljelih od dijabetesa sa hroničnom bolesti bubrega (HBB) predstavlja prve *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) smjernice o ovom problemu. Smjernice dolaze istovremeno kada se bilježi napredak u tehnologiji i terapiji dijabetesa, koji nudi nove mogućnosti za unapređenje liječenja velike populacije oboljelih od dijabetesa i HBB, koji imaju visok rizik od razvoja multiorganskih komplikacija i lošeg ishoda. Velika baza visokokvalitetnih informacija iz novih randomizovanih kliničkih ispitivanja pruža dokaze o efikasnosti novih naprednih lijekova koji omogućavaju zaštitu organa, kao što su natrijum-glukoza cotransporter-2 (SGLT2) inhibitori i agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP1R). Smjernice je napisala međunarodna radna grupa uz podršku posebnog tima za pregled i pripremu dokaza i profesionalnog osoblja KDIGO-a. Ove prve sveobuhvatne smjernice usvojene 2020. god. obuhvataju oboljele sa dijabetesom tipa 1 (T1D), dijabetesom tipa 2 (T2D) i sve vrste HBB-a, uključujući bolesnike liječene dijalizom i transplantacijom bubrega. Istaknute su razlike u preporukama prema tipu dijabetesa ili težini HBB-a. Smjernice su organizovane u 5 poglavlja: Sveobuhvatno zbrinjavanje bolesnika sa dijabetesom i HBB-om; Monitoring glikemije i ciljevi liječenja u bolesnika s dijabetesom i HBB; Promjene životnog stila u bolesnika s dijabetesom i HBB-om; Antihiperglikemici u terapiji u bolesnika sa T2D i HBB-om; Pristupi u zbrinjavanju bolesnika sa dijabetesom i HBB-om.

Nove, savremene KDIGO smjernice dijele mnoge zajedničke stavove drugih organizacija za liječenje oboljelih od dijabetesa, kako onih iz oblasti nefrologije, tako i iz oblasti endokrinologije, kardiologije, nutricije i srodnih disciplina. Načela koja su temeljna za sve uključuju usmjerenost na sveobuhvatnom zbrinjavanju, individualizaciji planova liječenja, uz naglasak na terapiji utemeljenoj na dokazima.

Ključne riječi: dijabetesna bolest bubrega, renoprotektivna terapija, smjernice.

SGLT2 INHIBITORI KOD PACIJENATA SA I BEZ TIP 2 DIABETES MELITUSA

Tamara Kovačević-Preradović

Načelnik, Klinika za kardiologiju, UKC RS

Vanredni Profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Savjet za visoko obrazovanje Republike Srpske, predstavnik Univerziteta u Banjoj Luci za Medicinske nauke

SAŽETAK

Srčana insuficijencija je zajednička hronična faza mnogih oboljenja srca, u prvom redu ishemij-ska bolest srca, hipertenzivna bolest srca kao i različitih sistemskih oboljenja sa sekundarnim zahvatanjem srca. Njena prevalenca je u globalnom porastu. Nedavna velika kardiovaskular-na ispitivanja inhibitora natrijum-glukoze ko-transportera 2 (SGLT2) kod pacijenata sa dijabe-tesom tipa 2 (T2D) sugerišu da ovi lijekovi mogu pomoći u sprečavanju primarne i sekundarne hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i kardiovaskularne smrti kod ovih bolesnika. Podaci iz studije o procjeni uticaja dapagliflozina na učestalost pogoršanja srčane insuficijencije ili kar-diovaskularne smrti kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (DAPA-HF) i ispiti-vanja ishoda empagliflozina kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom sa smanje-nom ejekcionom frakcijom manje od 40% (EMPEROR-REDUCED) su pokazali pozitivan klinički uticaj inhibicije SGLT2 kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejekcionom frakcijom lijeve komore sa i bez T2D. Ovi podaci doveli su do odobrenja dapagliflozina, a ove godine slijedi odobrenje i za empagliflozin za liječenje pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa smanjenom ejekcionom frakcijom, bez obzira na status T2D. Jako je važno napomenuti da je u obe studije određeni procent pacijenata već bio na terapiji angiotenzin receptor neprili-zin inhibitorom (ARNI) sacubitril-valsartanom, i to 19.5% pacijenata u EMPEROR-REDUCED, a 11% pacijenata u DAPA-HF studiji, ali su i pored toga imali dodatni benefit terapijom sa SGLT2 inhibitorima. Dodatni poseban povoljan jeste renoprotektivni efekat najizraženiji kod pacije-nata na terapiji empagliflozinom u EMPEROR REDUCED studiji.

PREDDIJABETES -PREDSTADIJ ŠEĆERNE BOLESTI ILI MNOGO VIŠE

Bojana Carić

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

²Medicinski fakultet Banja Luka

SAŽETAK

Preddijabetes se definiše kao hronično, intermedijarno stanje metabolizma između normoglikemije i dijabetesa tipa 2, i podrazumijeva poremećenu toleranciju na glukozu nakon 2-časovnog opterećenja sa 75 g glukoze i poremećenu glikemiju na tašte. Preddijabetes nosi rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, ali i retinopatije, nefropatije, malignih bolesti i demencije. S obzirom na neusaglašenost u vezi dijagnostičke vrijednosti glikemije na tašte, podaci o prevalenci preddijabetesa se razlikuju u zavisnosti od autoritativnih tijela. Ipak, prema Međunarodnoj asocijaciji za dijabetes (IDF), prevalenca preddijabetesa koja se bazira na poremećenoj toleranciji na glukozu (2-časovna glikemija u OGTT-u od 7.8-11.1 mmol/L) procijenjena je na 7.3% odrasle populacije u 2017. godini, odnosno 352.1 milion osoba. Do 2045. godine očekuje se da će prevalenca preddijabetesa porasti do 8.3% ukupne odrasle populacije odnosno, da će 2045. godine sa preddijabetesom živjeti 587 miliona osoba. Patofiziološki, preddijabetes se karakteriše poremećenom funkcijom α -ćelija i β -ćelija pankreasa, insulinskom rezistencijom, subkliničkom inflamacijom, suboptimalnim inkretinskim odgovorom i neproporcionalnim rasporedom tjelesne masnoće, bilo da navedeni poremećaji egzistiraju izolovano, ili u kombinaciji. Prema smjernicama Evropskog udruženja kardiologa (ESE) i Evropske asocijacije za izučavanje dijabetesa (EASD) iz 2019. godine, nefarmakološke mjere, odnosno promjena stila života, preporučuje se za prevenciju/odlaganje razvoja preddijabetesa u dijabetes tipa 2.

METABOLIČKI SINDROM U DJECE

Veselin Škrabić^{1,2}, Marko Šimunović^{1,2}

¹Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Hrvatska

²Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Hrvatska

SAŽETAK

U pedijatriji postoji niz dilema vezanih za terminologiju i definiciju kako metaboličkog sindroma (MSy) tako i pojedinih sastavnica istog. Danas je jasno da djeca u ranoj životnoj dobi mogu imati poremećaje koji predviđaju nastanak ozbiljnog metaboličkog stanja. Usporedo s porastom prevalencije debljine u djece i adolescenata uočavamo i porast MSy što izaziva strah od buduće epidemije tip 2 dijabetesa (T2D) i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Temelj terapijskih smjernica je promjena životnog stila: regulirana prehrana i tjelesna aktivnost. Metformin nije u potpunosti prihvaćen kao lijek izbora iako raste broj dokaza djelovanja metformina na inzulinsku rezistenciju u dječjoj dobi. Statini i antihipertenzivi se koriste samo za neke iz skupine visokorizičnih bolesnika. Prepoznavanje i primjereno liječenje djece i adolescenata s MSy važan su prioritet zdravstvenog sustava svake zemlje. Uloga pedijatrijskog endokrinologa je da u skupini prekomjerno uhranjene i debele djece dijagnosticira stanja koja se mogu rano liječiti. Holistički, multidisciplinarni pristup u ranoj životnoj dobi nužan je za sprječavanje epidemije T2D i KVB u ranoj odrasloj dobi.

SUMMARY

In pediatrics, confusion remains on how to define metabolic syndrome (MSy), how to measure it, what its risk factors are, and whether there are effective strategies to treat it. Today there are clear indications that early in childhood, children may have symptoms which could indicate serious metabolic diseases. In relation to increasing obesity in children and adolescence we observed the rise in MSy which amplifies the fear of epidemic of diabetes type 2 (T2D) and cardiovascular illness (CVB). The basic principles of treatment of MSy life style change, physical exercise and regulation of food intake. Metformin has not been completely accepted as part of the treatment as the evidence is still controversial. Statins and antihypertensives are used only in high risk patients. Recognition and adequate treatment in children and adolescence with MSy should be an important priority of every national health system. The role of the pediatric endocrinologist is to diagnose problems in overfed and overweight children and start early treatment. Holistic, multidisciplinary approach during early childhood is necessary to prevent an epidemic T2D and CVB in early adulthood.

PARAMETRI VARIJABILNOSTI GLIKEMIJE MJERENI UREĐAJEM ZA KONTINUIRANO PRAĆENJE GLIKEMIJE I ODNOS SA HbA1c KOD DJECE I MLADIH NA INTENZIVIRANOM REŽIMU INSULINSKE TERAPIJE

Gordana Bukara-Radujković

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

Klinika za dječije bolesti Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod/Cilj. Profesionalni sistem kontinuiranog monitoringa glikemije, *iPro®2* (Medtronic), je dizajniran za nošenje u kombinaciji sa glukoznim senzorom, čija elektroda je insertovana u potkožno tkivo, do sedam dana, bez uvida u trenutni nivo glikemije. Nakon očitavanja podataka sa *iPro®2* uređaja dobija se realna slika kretanja glikemije tokom perioda nošenja uređaja.

Cilj rada je da se retroaktivno ispita koliko je vrijeme provedeno u ciljnim opsezima glukoze ($3,9\text{ mmol/L} - 10,0\text{ mmol/L}$), koeficijent varijacije CV, GMI i AUC ispod limita utiče na vrijednost HbA1c i koji od ovih prediktora je u najvećoj korelaciji sa vrijednostima HbA1c dobijenim standardnim laboratorijskim ispitivanjem.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 24 ispitanika (14 djevojčica) uzrasta od 5 do 18 godina, prosječne starosti $12 \pm 3,3$ godina, u periodu jun-decembar 2016. godine na Klinici za dječije bolesti, Univerzitetski Klinički Centar, Banja Luka. Laboratorijski je izmjeren glikolizirani hemoglobin (HbA1c) na početku ispitivanja, i nakon tri mjeseca kako bi se utvrdio efekat nošenja profesionalnog *iPro®2* na metaboličku kontrolu. Ovaj rad prikazuje retroaktivnu analizu podataka, koji su u posljednje vrijeme postali značajni u određivanju dobre metaboličke kontrole. Kako je originalno istraživanje pokazalo, nošenje uređaja za profesionalni kontinuirani monitoring glukoze je uticalo na smanjenje klinički mjerenog HbA1c, a sada ćemo retroaktivno ispitati koji od parametara (Time In Range – TIR, Koeficijent varijacije – CV, Glucose Management Indicator – GMI (Ranije nazivani procijenjeni HbA1c) i AUC ispod limita – odnosno parametar koji opisuje dužinu i trajanje hipoglikemijske epizode) je najviše uticao na smanjenje. Pored metoda deskriptivne statističke analize korišteni su i korelacioni faktori između varijabli i njihovoj značajnosti po parametrima, a postavljen je model linearne regresije, da se ispita koji od faktora ima najviše značajnosti.

Rezultati. Početni HbA1c bio je $7,78 \pm 1,17\%$ (min: 5,5%; max: 10%). Nakon tri mjeseca HbA1c pokazao je statistički značajno sniženje na $7,34\% \pm 0,84\%$ (min: 5,60%; max: 8,90%). Korelacioni koeficijenti su pokazali da na HbA1c utiče najviše TIR ($-0,711$, $p < 0,01$). Dijeljenjem ispitanika prema grupama uvidjeli smo da u grupi sa CV < 36%, na vrijednost laboratorijski mjerenog HbA1c najviše utiče parametar AUC ispod limita od $3,9\text{ mmol/L}$ ($R=0,908$, $F=23,608$, $p < 0,01$).

Zaključak. Rezultati dobijeni ovom retrospektivnom analizom uzoraka iz originalnog istraživanja su pokazali da uređaji za kontinuirani monitoring nesumnjivo predstavljaju budućnost terapije dijabetesa i dovode do smanjenja HbA1c kod pacijenata koji ih koriste. Međutim, podatke dobijene ovim uređajima ne možemo posmatrati zasebno nego kao cjelinu, jer samo sagledavanjem njihovih međusobnih odnosa možemo dobiti potpunu sliku metaboličke kontrole.

PRISUSTVO SPECIFIČNIH AUTOANTITIJELA KOD NOVOOTKRIVENIH TIP 1 DIJABETES MELLITUS PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA – KORELACIJA SA KLINIČKIM PARAMETRIMA

Snježana Hasanbegović¹, Mernisa Tobudić², Amila Ključić¹

¹ Disciplina za zdravlje djeteta, Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

² Zavod za hitnu medicinsku pomoć Kantona Sarajevo

SAŽETAK

Uvod: Dijabetes mellitus TIP1 (T1DM) je hronično autoimuno oboljenje koje karakteriše prisustvo specifičnih autoantitijela: antitijela protiv glutaminske kiseline (anti-GAD), antitijela protiv tirozinske fosfataze (anti IA2) i antiinzulinska autoantitijela (IAA). Važni klinički parametri kod novootkrivenih T1DM su: glikirani hemoglobin (HbA1c), D vitamin i C-peptid 1 i 2.

Cilj istraživanja: Odrediti nivoe specifičnih autoantitijela dijabetesa i njihovu prevalencu kod novootkrivenih pedijatrijskih T1DM pacijenata te ih korelirati sa kliničkim parametrima ovih pacijenata.

Ispitanici i metode: U studiju su uključeni svi pacijenti sa novootkrivenih T1DM koji su u petogodišnjem periodu liječeni na Pedijatrijskoj klinici 1 Discipline za zdravlje djeteta Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu.

Rezultati: Kod 80% T1DM novooboljelih pacijenata je prisutno jedno ili više za dijabetes specifičnih autoantitijela. Prevalenca i titar antiinzulinskih antitijela su najveći kod mlađe djece. Anti-GAD imaju najveću prevalencu kod svih novootkrivenih pacijenata sa T1DM. Anti-IA2 su se pojavljivala u apsolutno najvišem titru. Specifična autoantitijela dijabetesa su u pozitivnoj korelaciji sa nivoom HbA1c, a negativnoj korelaciji sa nivoom D vitamina i C-peptida. Kod 12% pacijenata nije bilo prisutno ni jedno od specifičnih autoantitijela uz kliničke parametre u okviru referentnih vrijednosti.

Zaključak: Specifična autoantitijela kod novootkrivenih T1DM pacijenata imaju presudnu etiološku i prognostičku ulogu. Pacijenti sa negativnim autoantitijelima mogu biti dijagnostički razvrstani kao TIP 2 ili MODY dijabetes koji se terapijski i prognostički značajno razlikuju od T1DM.

Ključne riječi: T1DM, IAA, Anti-GAD, IA2, C peptid, D vitamin

UTICAJ DIJABETES MELITUS NA PLUĆNE FUNKCIJE KOD PACIJENTA SA CISTIČNOM FIBROZOM

Olivera Ljuboja, Gordana Bukara-Radujković, Vesna Miljković

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Cistična fibroza (CF) je najčešća monogenska nasljedna bolest kod ljudi bijele rase koja se prenosi autozomno-recesivno. Ovo je hronična, progresivna multisistemska bolest koja skraćuje i narušava kvalitet života, a najozbiljnije manifestacije bolesti nastaju na respiratornom sistemu. Incidenca bolesti iznosi 1:2500 i 1:3500 novorođenčadi bijele rase. U našoj zemlji registrovano je 20 oboljelih. Gen za CF kodira sintezu proteina nazvanog CFTR (prema engl. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), odnosno transmembranski regulator provodljivosti za jone hlora. Kod bolesnika sa CF funkcija ovog proteina je narušena, što onemogućava izlazak jona hlora iz ćelija u lumen izvodnih kanala egzokrinih žlezda. Najčešća mutacija u genu za CF je delecija fenilalanina na poziciji 508 ($\Delta F508$). Što bolesnici sa CF žive duže uz plućne komplikacije sve više dolaze do izražaja i komplikacije na drugim organskim sistemima. Najčešća klinička manifestacija uz plućnu bolest je bolest pankreasa uslovljena nedovoljnom egzokrinom sekrecijom. Ona je dio kliničke slike između 85 i 90% bolesnika, a praktično svih sa mutacijom $\Delta F508$. S vremenom dolazi do propadanja funkcije i endokrinog dijela pankreasa, a kao rezultat toga nastaje dijabetes melitus povezan sa cističnom fibrozom, (CFRD, prema engl. CF-related diabetes). Prema vodičima za CF preporučuje se godišnje odrediti test tolerancije glukoze (OGTT) kod svih pacijenta starijih od 10 godina. Zlatni standard za dijagnozu CFRD se zasniva na OGTT testu vrijednostima hemoglobina A1C veće ili jednako 6%, ili 48 mmol/mol. Međutim, danas je dokazano kroz veliki broj učinjenih studija da OGTT test i HbA1c nisu pouzdani pokazatelji hiperglikemije kod CF bolesnika. S toga se preporučuje kontinuirani glukozni monitoring koji otkriva i najmanje poremećaje glikoregulacije. Utvrđeno je da se smanjenje plućnih funkcija i BMI (Body mass index) javlja i do 5 godina prije nego se postavi dijagnoza CFRD OGTT testom, što nesumnjivo ukazuje da je poremećaj metabolizma glukoze prisutan znatno ranije nego se klinički ispolji dijabetes. Ovo nalaže potrebu za procjenu metabolizma glukoze u najranijem stadijumu u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta pacijenta sa CF.



POSTER PREZENTACIJE

DIJABETES I KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA U COVID-19

Nataša Filipović-Subotić

Opšta bolnica Sveti apostol Luka, Doboj, ntsfilipovic@gmail.com

UVOD: U osnovi teške kliničke slike Covid-19 je citokinska oluja. Suprimiranje citokinske oluje je osnova hospitalnog i ambulantnog lečenja pacijenata obolelih od težeg i teškog oblika Covid-19. Diabetes mellitus je rizični faktor za teški oblik Covid-19. Jedan od pet hospitalizovanih pacijenata obolelih od Covid-19 koji imaju diabetes mellitus, umire u roku od 28 dana od prijema u bolnicu. Upotreba kortikosteroidne terapije dovodi do suprimiranja citokinskog odgovora, ali istovremeno izaziva u manjoj ili većoj meri hiperglikemiju i disregulaciju postojećeg dijabetesa.

CILJ prikaza slučaja je ukazati na različito reagovanje pacijenata sa dijabetesom typ 2 na visoke doze kortikosteroidne terapije tokom lečenja Covid-19, komplikacije kortikosteroidne terapije i mogućnosti sprečavanja komplikacija tokom lečenja. Iako prikaz slučaja predstavlja elementarni nivo lečenja, u zdravstvenim sistemima u malim sredinama u vreme pandemije, još uvek je učestala pojava neadekvatnog ambulantnog lečenja u pristupu pacijentima obolelim od Covid 19, a koji imaju diabetes mellitus kao komorbiditet.

PRIKAZI SLUČAJA: 1. Pacijent starosti 59 godina, sa dugogodišnjom istorijom dijabetes mellitusa typ 2, hospitalizovan je u Covid odeljenju infektologije JZU Opšte bolnice Doboj, gde je na osnovu RTG PA pluća, anamneze, kliničke slike, laboratorijskih analiza i PCR testiranja na SARS CoV-2 postavljena dijagnoza Covid-19. U kliničkoj slici kod prijema verifikovana je febrilnost, teška respiratorna insuficijencija, gojaznost, hipertenzija, hiperglikemija. Pacijent je hospitalizovan u teškom opštem stanju, respiratorno ugrožen (SPO₂: 60%), sa razvijenim difuznim infiltratima plućnog parenhima. Do hospitalizacije koristio je terapiju: Janumet tbl 1000 mg/50 mg 2x1, Lantus 45 j. Pre hospitalizacije, mu je ambulantno bila uključena kortikosteroidna terapija (Pronison 30 mg). Pacijentu su uz ostalu simptomatsku terapiju uključeni LMWH, oksigenoterapija i kortikosteroidna terapija po kg/TT. OAD terapija je isključena kod prijema u Covid odeljenje. Glikemija je svakodnevno praćena kroz ŠUK profile, i kretala se u vrednostima između 25 i 35 mmol/l, zbog čega je pacijentu uključena infuzija brzodelujućeg insulina preko perfuzora, tokom davanja kortikosteroidne terapije u visokim dozama. Pacijent je nakon deset dana kortikosteroidne terapije stabilizovan. 2. Pacijentkinja starosti 68 godina, koja se od ranije leči od diabetes mellitusa typ 2, hospitalizovana je u Covid odeljenju infektologije JZU Opšte bolnice Doboj zbog pneumonije izazvane virusom SARS CoV-2, ambulantno dokazanom PCR testom na SARS CoV-2, respiratorne insuficijencije i ketoacidoze. Prethodno je ambulantno lečena kortikosteroidnom terapijom (pronison 20 mg), uz svoju redovnu OAD th (Metformin i Melpamid). U kliničkoj slici kod prijema verifikovana je febrilnost, teška respiratorna insuficijencija, teška dehidracija, ketoacidoza sa teškim elektrolitnim disbalansom. Pacijentkinji su uz simptomatsku terapiju uključeni i LMWH, oksigenoterapija, te infuzija brzodelujućeg insulina preko perfuzora. Pacijentkinja je nakon sedam dana hospitalizacije premeštena u Covid intenzivnu jedinicu, gde je lečena još sedam dana, nako čega se konstatuje exitus letalis.

ZAKLJUČAK: Prikazana su dva pacijenta sa diabetes mellitusom typ 2 kod kojih je u terapiju ambulantno uvedena kortikosteroidna terapija u sklopu lečenja Covid-19. Kortikosteroidna terapija kod pacijenata na OAD th dovodi do poremećaja glikemije u smislu hiperglikemije, ketoacidoze ili laktacidoze. Obzirom na aktuelnost kortikosteroidne terapije u vreme Covid-19, često se previdi potreba za učestalijom kontrolom glikemije, te potrebom za prevođenjem na insulinoterapiju.

Ključne reči: respiratorna insuficijencija, oralni antidijabetici, kortikosteroidna terapija.

HYPERPARATHYREOIDISAM

Nataša S. Ivanović

JZU Opšta bolnica Zvornik, Zvornik, Republika Srpska

SAŽETAK

Pacijentkinja R. L. 1949 god upućena na pregled kod endokrinologa posle pregleda reumatologa kod koga se liječila zbog generalisovane osteoporoze.

Pacijentkinji odstranjen desni bubreg zbog kalkuloze 2010 godine a radjena operacija desnog kuka zbog frakture 2014 kada joj je uradjena endoproteza.

Pregledana i od strane neurohirurga zbog bolova u kičmi u u više navrata liječena u CBR i provodila fizikalnu terapiju -

Liječena od osteoporoze sa T scorom -3,1 i uključeni bifosfonati.

Reumatolog trazio da uradi kalcijum i Vit D i hormone štitaste žlijezde i uputio endokrinologu.

Pacijentkinja se javlja na pregled sa nalazom kalcijum 2,75 Fosfat 0,96 TSH 2,94 Ft4 12,3 25 OH D3 29,3, zali se na niz polimorfni tegoba a posebno na dizurične tegobe i često noćno mokrenje.

U ostalim nalazima sve uredno, sećer uredan, EKG uredan

Od ranije hipertoničar

Tražena dodatno DEXA kostiju kontrolna, uz vrta, ukupni i jonizovani kalcijum , fosfat i PTH zbog sumnje na hiperparatireoidisam.

Javlja se na kontrolu sa nalazima PTH 145,20 kalcijum 2,85 jonizovani kalcijum 2,45 fosfat 0,72 25 OH D3 83,4

Ultrazvuk vrata – štitasta žlijezda je uredna , u desnom režnju se izdvaja hipoehogen nodus 7 mm ostali ultrazvučni pregled vrata.

Bolesnica sa ovim nalazima upućena na MIBI scintigrafiju paraštitastih žlijezdi koji je uradila na Zlatiboru.

Na scintigramu se uočava zona fokalno pojačane akumulacije MIBI u projekciji donje lijeve paraštitaste žlijezde, i sasvi diskretno pojačano nakupljanje u projekciji donje dene i gornje lijeve paraštitaste žlijezde.

Nakon ovog nalaza bolesnica se uputi na operativni tretman koji je uradjen na Vma Beograd-

Nakon toga bolesnica subjektivno i objektivno bolje bez ikakvih tegoba i terapije.

Dg/ Hyperparathyreidismus primaria

Adenoma gl.parathyreodae inferior sin

St. Post nephrectomiam dex

St. Post endoprotesis coxae sin

GESTACIJSKI DIJABETES I KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI

Marina Tomanić¹, Slobodan Tomanić²

¹JZU Bolnica "Sveti apostolu Luka" Doboj, Služba za unutrašnje bolesti

²Dom zdravlja Doboj, Služba hitne medicinske pomoći

SAŽETAK

Gestacijski dijabetes (GD) se definiše kao bilo koji poremećaj tolerancije glukoze koji se prvi puta javi u trudnoći. Prevalenca varira od 1 do 14 % zavisno od ispitivane populacije. Faktori rizika za GD su: starija životna dob trudnice, pozitivna porodična anamneza za Diabetes mellitus (DM), gojaznost i ishrana bogata zasićenim mastima. Preporuka za skrining GD je da se svim trudnicama bez ranije postavljene dijagnoze DM, uradi oralni test tolerancije glukoze (OGTT), između 24. i 28. nedelje trudnoće. Kod žena kod kojih se utvrdi visok rizik za GD, testiranje treba uraditi već pri prvom pregledu. Takođe je potrebno, svim ženama sa dijagnozom GD uraditi OGTT 6-12 nedelja nakon porođaja. Postojanje GD nosi visok rizik za plod i za majku. Zbog toga sve žene sa utvrđenom dijagnozom GD, treba dalje redovno pratiti od strane ginekologa, endokrinologa i ljekara porodične medicine. Kod žena koje su imale GD, postoji opravdani rizik za razvoj dijabetesa tokom života i u tom smislu trebaju se i dalje redovno kontrolisati. Prikaz dva slučaja trudnica sa GD i neželjenim ishodima trudnoće: rađanje djeteta sa kongenitalnim malformacijama i intrauterinom smrću ploda u terminu, ima za cilj da skrene pažnju svih ljekara koji prate pacijentice sa GD, kako tokom trudnoće, tako i nakon porođaja, o važnosti redovnih kontrola i edukacije pacijentica sa GD o promjeni stila života i režima ishrane. Takođe je neophodno raditi na podizanju svijesti budućih trudnica o njegovanju zdravog stila života i neophodnosti redovnih pregleda, kako prije trudnoće, tokom trudnoće, tako i nakon porođaja, u cilju rađanja zdravog potomstva i očuvanju zdravlja trudnica i porođilja.

KLjučne riječi: Gestacijski dijabetes; komplikacije u trudnoći; kongenitalne malformacije.

PRIMARNA PREVREMENA INSUFICIJENCIJA JAJNIKA KOD PACIJETKINJE SA 16 GODINA STAROSTI

Milena Brkić, Tamara Dojčinović

Medinski fakultet Univerziteta u Banja Luci

Univerzitetski Klinički centar, Klinika za unutrašnje bolesti, Centar za dijabetes sa endokrinologijom, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Prosječna dob za fiziološku menopauzu je 50.godina. Menopauza prije 40. godine života obično se definiše kao primarna prevremena insuficijencija ovarijuma (PPIO).

Cilj: Da bi se procijenila etiologija kasno prepoznate PPIO-ma i pokušaj ostvarivanja potomstva. Dizajn : Izvještaj o slučaju. Postavljanje dijagnoze i sprovođenje hormonskih analiza Pacijent: 29-godišnjakinja s kasno prepoznatom PPIO-ma koja se desila sa 16.godina starosti pacijentkinje. Intervencije. Genetsko savjetovanje, kariotipizacija.

Zaključak: Većina slučajeva PPIO ostaje idiopatska sa smanjenim procentom uspješnosti asistiran reprodukcije i ostvarivanja potomstva.

UVOD

Procjene prevalencije PPIO-ma kreću se između 0,3 i 1%, a ovo stanje čini 10-28% žena s primarnom amenorejom i 4-18% žena sa sekundarnom amenorejom(1).PPIO-ma kod adolescenta izuzetno je rijedak događaj i njegova pojava postavlja važna pitanja o uzročno-posljedičnoj povezanosti, što može signalizirati genetske i sistemske poremećaje. Njegova pojava može imati značajan utjecaj na buduće zdravlje žene, plodnost i majčinstvo. 10 do 30% žena s PPIO-ma već ima istodobni autoimuni poremećaj od kojih je najčešći hipotireoza. Značajni anamnezni podaci koji su korisni u određivanju etiologije insuficijencije jajnika su pozitivna porodična anamneza, već prisutni autoimuni poremećaj ili stigmatizacija jednog od nasljednih stanja. U mnogim je slučajevima potrebna istraga rodoslova kako bi se utvrdili drugi ženski članovi familije koji bi mogli biti pogođeni. Vantjelesna oplodnja doniranim jajnim ćelijama uglavnom je izbor ostvarivanja potomstva.

PREZENTACIJA SLUČAJA

29-godišnjakinja javila se prvi put kod endokrinologa zbog sekundarne amenoreje. Anamneza je otkrila da je pacijentkinja sa 10.godina dobila menarhu .Redovne menstrualne cikluse (MC) imala 4 godine i nakon toga 2 godine neredovne.Nakon 16.godine MC prestala dobijati. Uvedena terapija estro-progestagenima ("Cyclo-Proginova) 6 mjeseci od strane ginekologa kada je ponovo uspostavljen MC. Nakon tog perioda isključena je terapija od strane ginekologa i tokom narednog perioda od 12,5 godina do javljanja endokrinologu i želje za uspostavljenjem MC zbog ostvarivanja potomstva nije uzimala ništa od terapije. Od tegoba navodi; razdražljivost,nesanicu,manjak energije,gubitak libida, preznojevanje, glavobolju i prirast tjelesne težine.Menopauza kod majke sa 30.godina.

Hormonske analize: hipergonadotropnim hipogonadizmom (FSH ↑200 mIU / L; LH 29,34 mIU/L; estradiol <7 pg/ml, AMH 0,01). Ultrasonografija male karlice pokazala je normalno smještenu i normalno razvijenu maternicu s tankim endometrijumom 4,7mm

i oba jajnika smanjenih dimenzija. Kod pacijentkije je ultrasonografijom uočen hronični autoimuni tiroiditis sa povišenim antitijelima na tiroidnu peroksidazu i tireglobulin ,ali eutiroidna sa tiroidnim hormonima u normalnom opsegu. Testiranjem nije detektovana urođena i stečena trobofilija. Kariotip:46XX. Genetske analiza FMMR1 gena uredna. Antitijela na ovarijum negativna. Uvedena supstitucionna terapija estro-progestagenima (Cyclo-Proginova) uz dodavanje estradiola u dozi od 2 mg u folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa , nadomjesna th hormonom D3, antioksidansima, multivitaminskim pripravcima. Nakon 2 godine tretiranja pacijentkinje (2 dan MC:FSH 28 mIU/L; LH 19,1 mIU/L; estradiol 22,4 pg/ml). Spontani pobačaj u 6. nedjelji gestacije nakon postupka vantelesne oplodnje doniranim jajnim ćelijama, nakon čega je pacijentkinja napuštena od strane supruga.

DISKUSIJA

Prosječna dob fiziološke menopauze je 50 godina (1), pri čemu 1% žena ima menstruaciju nakon 60. godine. Nasljedni i faktori sredine (navika pušenja) značajno utiču na dob prirodne menopauze. Menopauza prije 40. godine života obično se definiše kao „prerana insuficijencija ovarijuma“, i karakteriše se hipogonadnim hipergonadotropizmom. Često je sastvni dio poliglandularnog sindroma II. Stoga bi trebalo ove pacijentkinje nadzirati zbog potencijalnog razvoja drugih autoimunih bolesti: Addisonove bolesti, hipotireoze, dijabetesa, autoimunih artitisa i upalnih bolesti crijeva. Prerana insuficijencija ovarijuma je patološko stanje koje se ne smije smatrati ubrzavanjem prirodne menopauze. Učestalost je idiopatska u 74-90 % slučajeva, ali može biti familijarna ili sporadična u oko 4-33 % Neki od poznatih uzroka su genetske aberacije, autoimuno oštećenje jajnika, jatrogenost nakon operacije, radioterapija ili hemoterapija, faktori okoline poput virusa i toksina te metabolički uzroci poput galaktozemije, nedostatak 17 OH(2).

Nepravilnosti i gubitak menstruacije praćene su hipoestrogenim simptomima koji uzrokuju vazomotornu nestabilnost kao što se dogodilo sa našom pacijentkinjom(3,4). Pojava PPOI uglavnom je povezana s disfunkcijom folikula ili iscrpljivanjem folikula. Disfunkcija folikula ukazuje na to da folikuli ostaju u jajniku, ali patološki proces sprečava njihovu normalnu funkciju (kao rezultat mutacije receptora FSH). Uredan UZV pregled karlice kod naše pacijentkinje ukazuje na disfunkciju folikula kao moguć mehanizam nastanka bolesti. Potencijalni uzrok je i autoimuni proces, iako su antitijela protiv ovarijuma bila negativna, ali postoji pridružen hronični autoimuni tiroiditis.

Kašnjenje dijagnoze je često. Da bi se dijagnostikovala bolest, moraju postojati dokazi o postojanom hipergonadotropnom hipogonadizmu, utvrđen procjenom nivoa cirkulišućeg folikulo-stimulišućeg hormona i serumskog estradiola u razmaku od šest sedmica. Potrebno je razmotriti procjenu hipotalamo-hipofiza- ovarijum os , koštane gustine ,te ponovnog uspostavljanja funkcije jajnika(4). Multidisciplinarni pristup je najvažniji u rješavanju mnogobrojnih problema, potreba i prioriteta oboljelih pacijentkinja (psihološka podrška radi samopouzdanja , ali i ne tako čestog odbacivanja od strane porodice kao u našem slučaju , upravljanje neplodnošću, procjena i upravljanje koegzistirajućim endokrinopatijama, prevencija osteoporoze)(5).

Cilj liječenja adolescenata s primarnom insuficijencijom jajnika je supstitucionna terapija većim dozama estrogena od žena u menopauzi kako bi se osigurala odgovarajuća zamjena i optimalno zdravlje kostiju. Postoje različita dozne kombinacije i načini primjene. Supstitucionu terapiju treba nastaviti do fiziološke menopauze (6). U nekim slučajevima

moć je oporavak aktivnosti ovarijuma , a trudnoća se može dogoditi u oko 5-10% ovih žena(7). Drugi izbor u ostvarivanju željenog potomstva je vantjelesna oplodnja doniranim jajnim ćelijama, sa nerijetko završenim spontanim pobačajima.

REFERENCE:

1. D. Goswami and G. S. Conway, "Premature ovarian failure," Human Reproduction Update, vol. 11, no. 4, pp. 391–410, 2005.
2. J. P. de Bruin, H. Bovenhuis, P. A. H. van Noord et al., "The role of genetic factors in age at natural menopause," Human Reproduction, vol. 16, no. 9, pp. 2014–2018, 2001.
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360:606-614.
4. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. Menopause Int. 2009;15:72-75. –
5. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986;67:604-606.
6. Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women With Screen-Detected Abnormalities. Canberra: Australian Government National Health and Medical Research Council; 2005.
7. Mitchell HS. How much cervical cancer is being prevented? Med J Aust. 2003;178:298.

SPINALNI EPENDIMOM KOD PACIJENTA SA DIABETES MELLITUSOM TIP 2

Tamara Dojčinović, Gordana Rakita, Mirjana Bojić, Valentina Soldat-Stanković, Milena Brkić

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

SAŽETAK

Spinalni ependimomi su najčešći glijalni tumori kičmene moždine kod odraslih i predstavljaju sporo rastuće benigne tumori koji komprimuju okolne strukture. Često se javljaju u dobi od 40 godina i čine ukupno 3% do 6% svih tumora CNS-a. Ependimomi se obično manifestuju bolovima u vratu i leđima, senzornim deficitima, motoričkom slabošću i disfunkcijom crijeva ili bešike.

Predstavljamo slučaj 57-godišnjeg muškarca koji je primljen u našu ustanovu zbog loše regulisane šećerne bolesti. Pri prijemu, pacijent se žalio na povišene vrijednosti glukoze u krvi, umor, gubitak težine, kao i bol u vratu i senzorni deficit u lijevoj nozi. Kliničkim pregledom otkrivena je atrofija mišića šake na obe ruke. Neurološki pregled otkrio je senzomotoričku neuropatiju koja nije bila u skladu sa dijabetičkom neuropatijom. Dalji radiološki pregled (magnetna rezonanca) pokazao je lokalizovani intramedularni tumor kičmene moždine u centralnim dijelovima segmenata C3 / C4-C6 / C7, što ukazuje na diferencijalnu dijagnozu ependimoma ili astrocitoma. Izvršena je totalna laminektomija cervikalnih segmenata C3-C5 i djelimična laminektomija segmenta C6. Histopatološki nalazi uklonjenog tumora potvrdili su dijagnozu ependimoma. Nakon operacije pacijent je imao zadovoljavajući oporavak i uspostavljena je dobra kontrola glikemije.

Kod pacijenata sa nekontrolisanim dijabetesom, ključno je tragati za osnovnim uzrokom loše kontrole glikemije. Liječeći osnovni uzrok, u stanju smo da uspostavimo dobru kontrolu dijabetesa i spriječimo komplikacije.

Ključne riječi: dijabetes, ependimom, tumor kičmene moždine

KOMPLIKACIJE TIREOSPUPRESIVNE TERAPIJE

Snežana Mališ, Olivera Čančar, Vesna Stanojević, Dragana Puhalo-Sladoje

Univerzitetna bolnica Foča

SAŽETAK

Hipertireoidizam se definiše kao hipermetabolično stanje nastalo zbog djelovanja viška tireoidnih hormona porjeklom iz tiroidnog tkiva. Na raspolaganju su tri osnovna postupka u liječenju hipertireoidizma: medikamentni /tireosupresivna terapija/, aplikacija radiojoda i operativno liječenje.

Tireosupresivna terapija ima veliki broj relativno blagih neželjenih efekata, ali i manji broj opasnih čak i fatalnih posljedica (poliartritis, agranulocitoza, hepatotoksičnost i ANCA pozitivni vaskulitis).

Prikazali smo pacijenticu koja je prvi put liječena od hipertireoze od 1994. do 1996. Bila na terapiji propiltiouracilom jer je na terapiju metimazola imala kožne manifestacije. Recidiv imala 1997.g te ordiniran PTU koji je pila godinu dana. Do ponovnog recidiva bolesti dolazi u oktobru 2015.g. Desetak dana po uključenju propiltiouracila dolazi do pada leukocita, porasta jetrenih transaminaza uz pojavu promjena na koži nadlaktica sa nekrotičnim tkivom i okolnom hiperemijom. Na ordinirane visoke doze kortikosteroida dolazi do značajnog oporavka pacijentice, a kao definitivna terapija se na kraju odabere aplikacija radiojoda.

Vaskulitis je rijetka i ozbiljna komplikacija tireosupresivne terapije.

Ključne riječi: hipertireoidizam, tireosupresivi, vaskulitis.

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM KOD PACIJENTA SA SARS-COV2 INFEKCIJOM

Dragana Bubić¹, Jasmina Mrgud², Ana Jevrić³

^{1,2}Internacionalni Dijaliza Centar, ³OB Prijedor

SAŽETAK

Infekcija virusom Sars-Cov-2 dovodi do nastanka bolesti COVID 19 koja može proticati asimptomatski ili se manifestovati upalom pluća, sa kliničkom slikom koja varira od lake do veoma teške, sa mogućim smrtnim ishodom.

Akutna ozljeda bubrega jedna je od najčešćih komplikacija u pacijenata zaraženih SARS-CoV-2, javlja se u do 7% slučajeva, a povećava se na 23% u pacijenata liječenih na Odjelu intenzivne njege (JIL).

Cilj ovog rada bio je opisati klinički slučaj pacijenta zaraženog SARS-CoV-2 koji je prvobitno shvaćen kao AKI, ali je daljom dijagnostičkom obradom nađeno da se radi o akutizaciji od ranije neprepoznate HBI.

Radi se o pacijentu koji je ranije liječen od hipertenzije, nije se nikada javljao nefrologu. Porođična anamneza mu je negativna. Dijagnostičkom obradom nađeni su pored znakova atipične pneumonije na RTG-u, azotemija, hiperkalijemija, metabolička acidoza, anemija hronične bolesti, SHPT, te je započeto liječenje po protokolu za COVID 19 i hemodijalizama istovremeno. Inicijalno, zbog životne dobi, pridružene kovid infekcije pacijent shvaćen kao kovid indukovana akutna bubrežna insuficijencija, ali daljom dijagnostičkom obradom dolazimo do zaključka da se radilo o akutizaciji hronične bubrežne insuficijencije gdje je COVID infekcija ubrzala progresiju HBI do terminalne faze I uvođenja pacijenta u hronični program hemodijalize.

HBI je podmukla bolest, često neprepoznata do terminalne faze kada zahtjeva RRT. Na osnovu povišenih vrijednosti PTH i narušene Ca-P ravnoteže, zaključujemo da je HBI nastupila značajno prije kovid infekcije i možemo ga smatrati pouzdanim markerom HBI.

INTERVENCIJE U SEKUNDARNOJ HIPERTENZIJU-PRIMJENA PERKUTANE TRANSLUMINALNE ANGIOPLASTIKE U ATEROSKLEROTSKOJ STENOZI RENALNE ARTERIJE

Jelena Jovanić^{1,2}, Vojislav Vukašinović^{1,2}, Valentina Soldat-Stanković^{2,3}, Emil Vujić¹, Nikolina Bosančić^{1,2}, Vladimir Beronja^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

²Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci

³Klinika za unutrašnje bolesti, Odjeljenje endokrinologije, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Uvod: Rano otkrivanje sekundarnog oblika hipertenzije je ključno, jer ako se blagovremeno dijagnostikuje, imamo bolju kontrolu povišenog krvnog pritiska i sprečavamo oštećenja organa uzrokovanih hipertenzijom i srodnih kardiovaskularnih komplikacija. Aterosklerotična renovaskularna hipertenzija najčešće se javlja kod starijih osoba, pretežno muškaraca, sa više faktora rizika. Njena zastupljenost u opštoj populaciji pacijenata sa hipertenzijom je između 1 i 8%, u zavisnosti od izbora populacije, ali može biti i do 25–35% kod pacijenata sa znacima sistemske ateroskleroze.

Cilj rada: Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema javlja se pri sužavanju više od 75% lumena jedne ili obe bubrežne arterije, ili se može pretpostaviti čak i pri nižem stepenu stenozе ako postoji poststenotička dilatacija. Povećana sinteza renina ima za cilj održavanje brzine glomerularne filtracije kroz izrazito suženje post-glomerularnih arteriola i preko povišenja sistemskog krvnog pritiska. Ovim prikazom ukazujemo na značaj kombinovane interventne i medikamentozne terapije sekundarne hipertenzije.

Materijal i metodi: Prikaz slučaja visoko rizičnog pacijenta sa renovaskularnom hipertenzijom.

Rezultati: Muškarac, starosti 68 godina, upućen na pregled kardiologu zbog nereguliranih vrijednosti krvnog pritiska i pored redovne medikamentozne terapije krvni pritisak vrijednosti do 190/90 mmHg. Unazad pet godina zna za hipertenziju, sada dijagnostikovao dijabetes i suženje unutrašnje desne karotidne arterije 55%. Bivši pušač. Na pregledu svjestan, orijentisan, afebrilan, kardiopulmonalno kompenzovan, srčana akcija ritmična, tonovi jasni, TA 170/90 mmHg. Bez perifernih edema. Laboratorijsko bihemijskim analizama vrijednosti HbA1c 7,0%, dislipidemija, blago povišene vrijednosti uree i kreatinina uz negativnu proteinuriju. Elektrokardiografski registruje se sinusni ritam, frekvencije 65/min, plitko negativan T talas u III odvodu, J tačka blago elevirana u prekordijalnim odvodima. Transtoraknom ehokardiografijom blago uvećana lijeva pretkomora, lijeva komora graničnih dimenzija u sistoli i diastoli, hipertrofičnih zidova, bez asinergije, očuvane ukupne sistolne funkcije sa dijasistolnom disfunkcijom u vidu usporene relaksacije miokarda. Aorta u svom ascedentnom segmentu blago proširena. Ehotomografijom abdomena opisana masno-fibrozna izmjenjena jetra. Kompjuterizovanom tomografskom angiografijom renalnih arterija dijagnostikuje se visokostepena 90-95% ostijalna stenoza desne renalne arterije sa mekotkivnim plakom u dužini od 15 mm. Pristupi se perkutanoj angioplastici desne renalne arterije, uradi se predilatacija balonom i implantira se renalni stent veličine 7,0 x 17 mm sa insuflacijom na 14 atmosfera. Procedura protekla bez komplikacija i bez rezidualne stenozе. Nakon četiri godine od intervencije pacijent se osjeća dobro i nema oscilacija vrijednosti krvnog pritiska.

Zaključak: Otkrivanje sekundarne hipertenzije može se pojednostaviti i učiniti isplativim procjenom pacijentove prethodne (pre test) vjerovatnoće bolesti, što se može ustanoviti poznavanjem prevalencija najčešćih oblika hipertenzije. Naš prikaz dokazuje da perkutana intervenciona procedura uz optimalnu medikamentoznu terapiju i kontrolu drugih faktora rizika postiže dobru kontrolu krvnog pritiska i sprečava dalje kardiovaskularne komplikacije i oštećenja organa uzrokovanih hipertenzijom.

Ključne riječi: sekundarna hipertenzija, stenoza renalne arterije, perkutana transluminalna angioplastika

ZNAČAJ ETIOLOŠKOG RAZJAŠNJENJA SEKUNDARNE OSTEOPOROZE: PRIKAZ SLUČAJA

Irma Ovčina, Ljubinka Božić Majstorović, Denis Popović, Boris Dujaković

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska

SAŽETAK

Uvod: Sekundarna osteoporoza je entitet koji obuhvata širok dijapazon potencijalnih uzroka što zadaje dijagnostičke probleme, koje je neophodno riješiti da bi se sprovedo adekvatno liječenje. Prikazali smo pacijenticu čija je inicijalna prezentacija bila osteoporoza sa multiplim patološkim prelomima.

Cilj: Prikazati značaj dijagnostičke obrade pacijenata sa novootkrivenom osteoporozom u smislu otkrivanja sekundarnih uzroka.

Prikaz slučaja: Prve manifestacija naše pacijentice su bile su frakture u sklopu osteoporoze koje su inicijalno shvaćene kao postmenopauzalne. Tek nakon intenziviranja tegoba sprovedena je dodatna dijagnostička obrada. Postavi se dijagnoza multiplog mijeloma, ali nažalost u uznapređovalom kliničkom stadijumu.

Zaključak: Brojni radovi su opisali sekundarnu osteoporozu kao inicijalnu kliničku prezentaciju multiplog mijeloma i značaj pravovremenog postavljanja dijagnoze. Stavljanjem akcenta na ovaj entitet omogućiti će kliničarima da češće posumnjaju na pozadinsku etiologiju i zaustave dalje komplikacije.

Ključne riječi: sekundarna osteoporoza, multipli mijelom, patološki prelom.

METFORMINOM INDUKOVANA HEPATOTOKSIČNOST

Goran Bokan, Tanja Glamočanin

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

„Drug induced liver injury“ (DILI) širok je koncept koji obuhvata oštećenja jetre izazvana lijekovima, hranom, kao i dijetetskim suplementima i drugim nutrijentima. Najveća incidenca hepatotoksičnosti je u azijskim zemljama (oko 90 na 100.000), dok se u evropskim zemljama kreće od 2.4 u Velikoj Britaniji, Italiji 4.1, 13.9 u Francuskoj do 19.4 od 100 000 na Islandu.

Poznata su dva tipa oštećenja jetre izazvana lijekovima, idiosinkratski (dozno-nezavisan) tip oštećenja koji se obično manifestuje odloženom reakcijom, te intrinzični tip koji je vrsta predvidljive (dozno-zavisne) reakcije na lijek koji se obično uzima u dozi većoj od uobičajene.

Dijagnoza DILI-ja zasniva se na principu isključenja. Na osnovu povećanja vrijednosti hepatospecifičnih enzima AST i ALT, holestatskih enzima GGT i ALP i bilirubina, može se zaključiti o kojem tipu oštećenja je riječ. Ako je odnos (R) između ALT i ALP veći od pet puta - hepatocelularno; ako je manje od dva puta, holestatsko oštećenje. Nakon laboratorijske dijagnostike i diferencijacije vrste oštećenja tkiva u jetri, vrši se testiranje na hepatotropne viruse, potom treba odrediti titar autoantitijela i imunoglobulina. Dijagnostika se dopunjuje slikovnim tehnikama, a po potrebi i biopsijom jetre i patohistološkom verifikacijom bolesti.

Zahvaljujući RUCAM-u (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), dijelom je lakše doći do dijagnoze DILI-ja. Kumulativna vrijednost dobijenog rezultata je stratifikovana u rasponu od -3 do +14; prema dobijenoj vrijednosti, vjerovatnoća da je lijek doveo do jetrenog oštećenja klasifikuje se kao vrlo vjerovatna, vjerovatna, moguća, manje vjerovatna ili isključena.

Metformin je lijek prvog izbora u terapiji insulinske rezistencije, te tipa dva diabetes melitusa i najčešće primjenjivani lijek u endokrinološkoj praksi. Iako je gastrointestinalna nepodnošljivost lijeka česta, metforminom indukovana hepatotoksičnost se rijetko sreće.

Pretražujući dostupnu literaturu pronašli smo tek više od desetak slučajeva dokumentovane hepatotoksičnosti koja je direktno ili sinergistički dovela do blažeg ili umjereno teškog jetrenog oštećenja. Slučajevi potrebe za jetrenom transplantacijom i smrtnim ishodom nisu zabilježeni. U radu će biti predstavljen pregled literature i naša iskustva sa metforminom i jetrenom lezijom u kliničkom radu.

Ključne riječi: DILI, hepatotoksičnost, RUCAM, metformin.

HIPERLIPIDEMIJA KAO JEDAN OD GLAVNIH UZROKA NASTANKA INFARKTA MIOKARDA KOD MLAĐIH PACIJENATA

Boris Dujaković

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska,
Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Hiperlipidemija, posebno visok ukupni kolesterol i visok lipoproteinski kolesterol niskih gustina (LDL kolesterol) predstavlja jedan od glavnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. U današnje vrijeme sve više mlađih pacijenata doživi kardiovaskularni događaj, koji ako se ne djeluje brzo i adekvatno u nekim slučajevima može da završi letalno. U ovom radu je prikazan pacijent mlađe životne dobi koji je doživio infarkt miokarda. U laboratorijskim nalazima su otkrivene povišene vrijednosti LDL kolesterola, te je primijenjena agresivna medikamentna terapija.

ZNAČAJ POSTIZANJA EUTIROIDNOG STANJA KOD PACIJENATA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM

Vladimir Beronja

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Uvod: Povišeni nivoi tiroidnih hormona u cirkulaciji dovode do izmjene jonskih kanala, B1 adrenergičkih i M2 muskarinskih receptora na srcu, što rezultuje povećanjem tonusa simpatikusa, tahikardijom, skraćenjem refrakternog perioda kardiomiocita i nastankom atrijalne fibrilacije.

Cilj: Prikazati značaj skrininga pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom na hipertireozu.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 67 godina sa tegobama u vidu ubrzanog nepravilnog rada srca, gubitka u kilaži i preznojavanja.

Zaključak: Tretman i prognoza atrijalne fibrilacije razlikuju se kod eutiroidnih i hipertireoidnih pacijenata. Skoro dvije trećine pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom spontano se konvertuju u sinus ritam 8-10 sedmica nakon postizanja eutiroidnog statusa. Postizanje eutiroidnog statusa sprječava nastanak i brojnih drugih neželjenih stanja kao što su: tahikardiomiopatija, hipertenzija, srčani udar, srčana slabost, moždani udar itd.

Uvod

Atrijalna fibrilacija pored sinus tahikardije je najčešća srčana aritmija kod pacijenata sa hipertireozom. Studije su pokazale da se perzistentna atrijalna fibrilacija javlja u prosjeku kod 1.7% pacijenata sa novonastalom hipertireozom. Češće se javlja kod muškaraca (2.86%) nego kod žena (1.36%). Učestalost se povećava sa uzrastom, tako da kod osoba preko 70 godina iznosi 8%. Nizak nivo tireostimulišućeg hormona (TSH) u serumu predstavlja nezavisni faktor rizika za razvoj atrijalne fibrilacije [1]. Tiroidni hormoni ispoljavaju svoje kardiovaskularne efekte direktno preko tiroidnih receptora ili indirektno preko simpatoadrenergičkog sistema. U kardiovaskularnom sistemu povećavaju koncentraciju sarkoplazmatske kalcijum ATP-aze, alfa teškog lanca miozina, voltažno zavisnih kalijumovih kanala, natrijumovih kanala i B1 adrenergičkih receptora [2,3]. Ovi efekti dovode do povećanja srčane frekvence, sistolnog krvnog pritiska i hipertrofije kardiomiocita. Takođe dolazi do povećanja periferne potrošnje kiseonika a na taj način i minutnog volumena srca.

Prikaz slučaja

Žena, starosti 67 godina hospitalizovana u Kliniku za Kardiologiju Odjeljenje za elektrofiziologiju i poremećaje srčanog ritma zbog atrijalne fibrilacije sa brzim komorskim odgovorom. Od glavnih tegoba navodi ubrzan i nepravilan rad srca, zamaranje i povremeno oticanje nogu. Unazad godinu dana značajno gubila na težini, smršala 15kg. Dugogodišnji pušač. Na pregledu svjesna, orijentisana, afebrilna, kardiopulmonalno kompenzovana, srčana akcija tahiaritmična, tonovi jasni, krvni pritisak 130/90 mmHg. Bez perifernih edema. Koža topla i vlažna. Elektrokardiografski registruje se atrijalna fibrilacija sa prosječnim komorskim odgovorom 150/min, bez znakova akutnog koronarnog sindroma. Pored standardnih hematoloških i biohemijskih analiza uradi se skrining statusa štitaste žlijezde: TSH 0,01 uIU/mL (0.4-4.0); slobodni tiroksin 44.52pmol/L (9.0-19.5); slobodni trijodti-

ronin 22.64 pmol/L (3,5-6,5); Antitijela na tireoglobulin 151.2 IU/mL (<4); Antitijela na tiroidnu peroksidazu 983 IU/ml (<6); Uradi se 24h holter elektrokardiografija (EKG) koja pokaže atrijalnu fibrilaciju prosječne komorske frekvence 110/min, minimalne 75/min, te maksimalne 183/min. 75% od ukupnog vremena snimanja registruje se tahiaritmija frekvence >100/min. Ektopična aktivnost na komorskom nivou ogledala se u vidu 1380 monomorfni ventrikularnih ekstrasistola (VES). Transtoraksnom ehokardiografijom opiše se dilatirana lijeva pretkomora (42mm), lijeva komora uredne debljine zidova, bez asinergije, očuvane ukupne sistolne funkcije. Ultrazvukom štitasta žlijezda opiše se kao voluminozna, heterogene ehostrukture, bez nodalnih promjena. U terapiji ordiniraju se tiamazol, metoprolol, digoksin, rivaroksaban (CHA2DS2-VASc 4), pantoprazol i bromazepam. Na kontroli nakon mjesec dana pacijentkinja subjektivno bolje, ugojila se 4 kilograma. Nalaz 24h Holter EKG: atrijalna fibrilacije komorske frekvence 98/55/178/min. 38% od ukupnog vremena snimanja registruje se tahiaritmija frekvence >100/min. Ektopična aktivnost na komorskom nivou ogledala se u vidu 130 monomorfni VES.

Diskusija

Rano prepoznavanje i liječenje hipertireoze kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom značajno mijenjaju prirodni tok bolesti i sprečavaju nastanak brojnih posljedica kao što su: *tahikardiomiopatija*, *srčani udar*, *srčana slabost*, *moždani udar*, *hipertenzija* itd. Postoje dvije osnovne strategije liječenja atrijalne fibrilacije. Kontrola ritma i kontrola frekvence. Kontrolu ritma kod pacijenata sa hipertireozom trebalo bi odgoditi do otprilike 4-og mjeseca u eutiroidnom statusu, jer preko 56% novonastalih atrijalnih fibrilacija konvertuje se u sinus ritam po snižavanju nivoa tiroidnih hormona [1]. Tada se mogu koristiti antiaritmici Ia, Ib i III klase. Osnovu kontrole frekvence predstavljaju beta blokatori i anti-tiroidni lijekovi (propiltiouracil ili metimazol). Neselektivni beta blokatori kao što je propranolol imaju prednost u terapiji jer pored efekata na srce dovode i do smanjena periferne konverzije T4 u T3 i smanjuju nivo cirkulišućeg trijodtironina [5-8], međutim kontraindikovani su kod pacijenata sa bronhospastičnom astmom. Metimazolu je neophodno oko 1-2 mjeseca da postigne eutiroidno stanje jer cirkulišući tiroidni hormoni imaju dug poluživot u plazmi [9]. Kada se postigne eutiroidno stanje, terapija održavanja na nižim dozama (5mg do 10mg) može se koristiti uobičajeno tokom 18 mjeseci uz postepeno isključivanje beta blokatora. Digoksin takođe može da se razmotri kod pacijenata sa hemodinamskom nestabilnošću, međutim zbog povećanog renalnog klirensa, povišenog tonusa simpatikusa, sniženog tonusa vagusa i velikog volumena distribucije digoksina, mogu biti neophodne veće doze digoksina od uobičajenih tako rizikujući trovanje digoksinom [10,11]. Kada je u pitanju antikoagulacija postoje podijeljena mišljenja. Visoki nivoi tiroidnih hormona u teoriji povećavaju rizik od tromboza usljed metaboličkih promjena koje izazivaju: povećanje vrijednosti Faktora VIII, Faktora IX, fibrinogena, Fon Vilebrandovog faktor, sniženje antitrombina III. Tako ACCP (American College of Chest Physicians) preporučuje antikoagulaciju u skladu sa CHA2DS2VASc skorom, dok Američko udruženje kardiologa preporučuje antikoagulaciju nezavisno od CHA2DS2VASc skora [12-14]. Pored navedene terapije mogu se koristiti anksiolitici i antipiretici za kupiranje pacijentovih simptoma.

Zaključak

Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom neophodan je skrining nivoa tiroidnih hormona. Osnovu terapije predstavlja postizanje eutiroidnog statusa i kontrola srčane frekvence uz prevenciju nastanka moždanog udara.

Literatura

1. Shimizu T, Koide S, Noh JY, Sugino K, Ito K, Nakazawa H. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid*. 2002 Jun;12(6):489-93.
2. Rohrer D, Dillmann WH. Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the rat heart
3. Dudley SC, Baumgarten CM. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Circ Res*. 1993;73:301-313.
4. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N., Momotani N., Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med*. 1982;72(6):903-906.
5. Malvinder SP. Thyrotoxic atrial fibrillation. *MedGenMed*. 2005;7(1):
6. Jayaprasad N, Francis J. Atrial Fibrillation and Hyperthyroidism. *Indian Pacing Electrophysiology J*. 2005;5(4):305-11. PMCID: PMC1431605
7. Feely J, Peden N. Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in hyperthyroidism. *Drugs*. 1984;27(5):425-46.
8. Rebecca SB, Henry BB, David SC, Jeffrey RG, Carol MG, Irwin K, *et al*. Hyperthyroidism: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. <http://www.eurospe.org/clinical/Docs/ATA-AACEHyperthyroidismManagementGuidelines>. 2010.pdf;
9. Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hyperthyroidism. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2012;27(1):34. <http://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/10>
10. Morrow D.H., Gaffney Thomas E., Braunwald E. Studies on digitalis VIII. Effect of autonomic innervation and of myocardial catecholamine stores upon the cardiac action of ouabain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1963;140:236-245.
11. Shenfield G.M. Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin*. 1981;6(4):275-297.
12. Chan P.H., Hai J., Yeung C.Y. Benefit of anticoagulation therapy in hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2015;38(8):476-482.
13. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition) *Chest*. 2008;133(Suppl. 6):546S-592S.
14. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):854-906.

INHIBITORI NATRIJUM-GLUKOZNOG KOTRANSPORTERA TIP 2 (SGLT-2) U TERAPIJI SRČANOG POPUŠTANJA

Aleksandar Tepić

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Uvod: Pacijenti sa dijabetes mellitusom tip 2 imaju povećan rizik od razvoja srčanog popuštanja u odnosu na zdravu populaciju. Kliničke studije su pokazale da inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera tip 2 (SGLT-2) poboljšavaju kontrolu glikemije, te smanjuju incidencu neželjenih kardiovaskularnih događaja i hospitalizacija usljed srčanog popuštanja kod pacijenata oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2. Slični klinički efekti su uočeni i u populaciji pacijenata sa prisutim srčanim popuštanjem, ali bez dijabetes mellitusa tip 2; mehanizmi koji stoje iza ovih opisanih pojava još su nedovoljno definisani.

Cilj rada: Prikazati pozitivne klinične efekte primjene inhibitora SGLT-2 u terapiji srčanog popuštanja

Prikaz slučaja: Predstavljena je pacijentica dobi 72 godine, sa od ranije poznatim srčanim popuštanjem (HFrEF, EF 35%) i dijabetes mellitusom tip 2, koja je usljed komplikacija datih stanja zahtijevala često hospitalno liječenje, sa dugim periodima hospitalizacije. Po optimizaciji terapijskog režima, te uvođenju inhibitora SGLT-2, dolazi do progresivnog poboljšanja subjektivnog i objektivnog statusa pacijentice, te do smanjenja incidence hospitalizacija.

Zaključak: Inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera tipa 2 (SGLT-2) predstavljaju novu grupu lijekova u terapiji srčanog popuštanja, koja je u dosadašnjim kliničkim studijama pokazala pozitivne efekte na poboljšanje kliničkog stanja pacijenata sa dijabetes mellitusom tip 2, kao i kod pacijenata sa srčanim popuštanjem, bez dijabetes mellitusa tip 2; mehanizmi koji stoje iza ovih opisanih kliničkih benefita još su nedovoljno definisani.

Ključne riječi: Srčano popuštanje, Dijabetes mellitus tip 2, SGLT-2, Inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera tipa 2.



ODABRANI NAUČNI RADOVI U CJELOSTI

UČESTALOST HRONIČNIH DIJABETESNIH KOMPLIKACIJA I POVEZANOST SA KVALITETOM GLIKOREGULACIJE I TRAJANJEM BOLESTI KOD OSOBA SA DIJABETES MELITUSOM U REPUBLICI SRPSKOJ

INCIDENCE OF CHRONIC DIABETIC COMPLICATIONS AND ASSOCIATION WITH THE QUALITY OF GLYCOREGULATION AND DISEASE DURATION IN PEOPLE WITH DIABETES MELLITUS IN REPUBLIC OF SRPSKA

Snježana Popović-Pejičić^{1,3}, Ljiljana Stanivuk^{1,2}, Nina Pejičić³, Valentina Soldat-Stanković^{1,3}, Bojana Carić^{1,3}, Ivona Risočić^{1,3}, Gabrijela Malešević^{1,3}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

² Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka

³ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Uvod i cilj: Hronične dijabetesne komplikacije su glavni uzrok mortaliteta, skraćenja trajanja i smanjenja kvaliteta života oboljelih od dijabetesa. Cilj istraživanja je utvrditi učestalost hroničnih dijabetesnih komplikacija i njihovu povezanost sa kvalitetom glikoregulacije i trajanjem bolesti kod osoba sa dijabetes melitusom (DM) u Republici Srpskoj (RS).

Metod: Istraživanje je provedeno kao studija presjeka, sa učešćem 1037 osoba sa DM u RS. Kvalitet glikoregulacije je procenjen na osnovu vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c). Za mjerenje HbA1c je korišten imunoinhibicijski test, Roche Diagnostics. Kod svih pacijenata su urađena antropometrijska mjerenja, mjerenje krvnog pritiska, te skrining prisutva hroničnih dijabetesnih komplikacija.

Rezultati: Nezadovoljavajuća glikoregulacija ($HbA1c \geq 6,5\%$) je ustanovljena kod 61,1% osoba sa DM ($\chi^2=4,874$, $df=1$, $p=0,027$). Najučestalija komplikacija bila je mikroalbuminurija (48,10%), potom polineuropatija (42,5%) i retinopatija (25,0%). Polineuropatija i mikroalbuminurija su češće u T2DM ($\chi^2=10,217$, $df=1$, $p=0,001$), dok je retinopatija češća u T1DM. Mikrovaskularne komplikacije su statistički značajno češće kod pacijenata sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom i dužim trajanjem dijabetesa, posebno kod T2DM sa trajanjem preko 10 godina. Kardiovaskularne bolesti su zastupljene u 81,4%, i to značajno češće kod žena (87,0%) ($\chi^2=21,429$, $df=1$, $p=0,000$). Kod značajno više muškaraca (5,5%), nego žena (2,3%) dijagnostikovano je dijabetesno stopalo. ($\chi^2=7,237$, $df=1$, $p=0,007$). Učestalost makrovaskularnih komplikacija nije zavisila od kvaliteta glikoregulacije.

Zaključak: Osobe sa DM u RS u visokom procentu imaju prisutne hronične dijabetesne komplikacije, od kojih su mikrovaskularne komplikacije statistički značajno povezane sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom i dužim trajanjem dijabetesa, posebno kod T2DM, dok je učestalost makrovaskularnih komplikacija nezavisna od kvaliteta glikoregulacije. Rezultati ove studije su slični rezultatima mnogih studija zemalja u razvoju i ukazuju na potrebu provođenja dodatnih mjera u cilju poboljšanja glikoregulacije i smanjenja hroničnih komplikacija.

Cljučne reči: dijabetes melitus, glikolizirani hemoglobin, hronične dijabetesne komplikacije.

ABSTRACT

Background/Aim. Chronic diabetes complications are the main cause of patients' mortality, life span shortening and decreased quality of life. Aim of this study is to determine the incidence of chronic diabetic complications and their association with glycoregulation quality and duration of diabetes in patients in the Republic of Srpska (RS).

Method. This cross-sectional study included 1037 diabetic patients in the RS. The quality of glycoregulation was assessed based on glycosylated hemoglobin (HbA1c) values. An immunoinhibition test, Roche Diagnostics, was used to measure HbA1c. Anthropometric measurements, blood pressure measurement and screening of chronic diabetic complications were performed.

Results. Poor glycemic control ($HbA1c \geq 6.5\%$) was found in 61.1% of subjects ($\chi^2=4.874$, $df=1$, $p=0.027$). The most common complication was microalbuminuria (48.10%), followed by polyneuropathy (42.5%) and retinopathy (25.0%). Polyneuropathy and microalbuminuria were more common in T2D ($\chi^2=10.217$, $df=1$, $p=0.001$), while retinopathy was more common in T1D.

Microvascular complications were statistically significantly more common in patients with unsatisfactory glycoregulation as well as longer duration of diabetes, especially in patients with T2DM and disease duration over 10 years. Cardiovascular disease was recorded in 81.4%, significantly more often in women (87.0 vs 75.9%) than men ($\chi^2=21429$, $df=1$, $p=0.000$). Significantly more men (5.5%) than women (2.3%) had diabetic foot ($\chi^2=7.237$, $df=1$, $p=0.007$). The frequency of macrovascular complications was independent of the quality of glycoregulation.

Conclusion. Diabetics patients in the RS have a large percentage of chronic diabetic complications, of which microvascular complications are significantly associated with unsatisfactory glycoregulation and longer duration of diabetes, especially in T2DM, while macrovascular complications occurred regardless of the quality of glycoregulation. The results of this study are similar to the results of many studies in developing countries and indicate the need to implement additional measures to improve glycoregulation and reduce chronic complications.

Keywords: diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, chronic complications of diabetes.

UVOD

Procjenjuje se da u Republici Srpskoj (RS) ima oko 85.000 oboljelih od DM, koji potrebne zdravstvene usluge ostvaruju na različitim nivoima zdravstvenog sistema. Na osnovu dostavljenih prijava u Populacionom registru za dijabetes, Insituta za javno zdravstvo Republike Srpske, ukupan broj prijavljenih osoba sa dijabetesom do 31. 12. 2019. god. bio je 67 221 .Ekstrapolacijom rezultata, a oslanjajući se na podatke dobijene iz WebMedic baze sa visokom sigurnošću (>90%) se može s doći do približno tačnog broj oboljelih u RS . Prema tim podacima broj oboljelih od DM je oko 84.589, od čega na T2DM otpada preko 72.198, a na T1DM preko 11.691 osoba. Procjenjena prevalenca dijabetesa u Bosni i Hercegovini se kreće oko 9%, što je u skladu sa podacima zemalja u okruženju, a i sa procjenama Internacionale dijabetesne federacije . Stopa incidence DM u RS u 2019 god. je bila 77,4/100.000, a kretala se od 64,8/100.000 u regionu Doboj do 110,8/100.000 u regionu Istočno Sarajevo.¹

U RS se još od 2003 god.počelo sa primjenom javno-zdravstvenih alatki u cilju prevencije, kontrole i upravljanja dijabetesom. Aktivnosti su bile usmjerene na poboljšanje dijabetološke zdravstvene zaštite i praćenje zdravstvenog stanja oboljelih od dijabetesa u RS, kao i poboljšanje glikoregulacije u cilju usporavanja /odlaganja hroničnih dijabetesnih komplikacija.²

Hronične komplikacije dijabetesa su glavni uzrok mortaliteta i sve većeg opterećenja zdravstvenog budžeta troškovima dijabetesa. One uzrokuju bitno skraćanje trajanja i smanjenje kvaliteta života oboljelih. Zbog svega navedenog, odgađanje nastanka ili usporavanje napretka hroničnih dijabetesnih komplikacija osnovni je cilj liječenja dijabetesa.³

Dijabetes je najčešći uzrok sljepila kod radno sposobne populacije starosti od 20-65 godina.

Dijabetesna nefropatija predstavlja jedan od vodećih uzroka terminalne bubrežne insuficijencije, kao i smrtnosti u ovoj fazi bubrežnog oboljenja. Studije su pokazale da se razvoj dijabetesne nefropatije može pratiti u kliničkim uslovima, određivanjem urinarne ekskrecije albumina (UEA) i mjerenjem arterijskog pritiska.⁴

Periferna neuropatija je česta komplikacija dijabetesa, a ima je čak do 50% starijih od 60 godina.

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su kod oboljelih od dijabetesa, bez obzira na tip dijabetesa, vrlo česte i procjenjuje se da je morbiditet i mortalitet od ove grupe oboljenja 2-5 puta veći nego u nedijabetičara sličnih godina starosti. Poremećaji koji su vrlo često prisutni u dijabetesu, kao što su hipertenzija i dislipidemija, predstavljaju jasne faktore rizika za KVB, dok je dijabetes per se nezavisni faktor rizika.

Kod dijabetičara se istovremeno sa vaskularnim dešavaju promene i na perifernim nervima, ali i na nervima koji regulišu vazodilataciju i vazokonstrikciju. Dijabetesno stopalo je posledica neuro-ishemijskih promjena koje se povremeno komplikuju još dodatnom infekcijom. Pojava ulceracija na stopalu, nastanak gangrene i posljedične amputacije su značajni uzroci morbiditeta i invalidnosti u oboljelih od dijabetesa.⁴

Značaj kvaliteta glikoregulacije u prevenciji dijabetesnih komplikacija dokazan je u nizu kliničkih studija. Rezultati velikih prospektivnih i observacionih studija u T1DM i T2DM pokazali su da intenzivna kontrola glikemije doprinosi smanjenju mikrovaskularnih komplikacija. Ciljni nivo HbA1c je 6,5-7,0 % uz preporuke za individualni pristup pojedinačnom pacijentu uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene komplikacije i ostale činioce.⁵ Randomizirana klinička ispitivanja pružila su čvrste dokaze, kako se striktnom kontrolom glikemije može odgoditi nastanak dijabetesnih mikrovaskularnih komplikacija ili usporiti progresija postojećih. Najčešće spominjane studije su: „Diabetes Control and Complication Trial“ (DCCT studija), u kojoj je to pokazano za T1DM, te „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS), koja je slično pokazala za T2DM.^{5,6} UKPDS studija je pokazala da svaki procenat redukcije HbA1c uzrokuje smanjenje mikrovaskularnih komplikacija za 35%, mortaliteta od dijabetesa za 25% i ukupnog mortaliteta za 7%. Rezultati UKPDS studije jasno su pokazali da je regulacija krvnog pritiska najmanje jednako važna za smanjenje progresije dijabetesnih komplikacija, kao i regulacija glikemije.⁷

Ipak, sve je više dokaza da i makrovaskularne, kao i mikrovaskularne komplikacije zavise od stepena glikoregulacije, što je uočeno i kasnijim praćenjem ispitanika iz DCCT-a. (EDIC studija).⁸ Metaanaliza 11 studija je pokazala da je povećanje HbA1C udruženo sa povećanjem kardiovaskularnog rizika. Porast HbA1C za 1% udružen je sa povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti za 18%.⁹ U posljednjih 10 godina zabilježen je napredak u odgađanju mikrovaskularnih komplikacija (retinopatije, nefropatije), ali u mnogo manjoj mjeri u odgađanju makrovaskularnih, odnosno kardiovaskularnih komplikacija. Ovo

predstavlja poseban problem kod žena s dijabetesom, kod kojih kumulativna incidencija kardiovaskularnih bolesti raste.¹⁰

Cilj istraživanja je utvrditi učestalost hroničnih dijabetesnih komplikacija i njihovu povezanost sa kvalitetom glikoregulacije i trajanjem bolesti kod osoba sa dijabetes melitusom u Republici Srpskoj (RS)

MATERIJAL I METODE:

Analizirani uzorak su činili pacijenti sa T1DM i T2DM koji su bili uključeni u dvogodišnji projekat "Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj". Istraživanje je provedeno kao studija presjeka sa učešćem 1088 pacijenata. Izbor pacijenata je određen metodom sistematskog (slučajnog odabira) iz Populacionog registra za dijabetes, Instituta za javno zdravstvo RS i iz priručnih registara ambulantni porodične medicine iz 13 zdravstvenih centara u RS. Ispitanici su bili starosti 18 godina i stariji i u protekloj godini su bili registrovani sa dijagnozom T1DM ili T2DM. U prvoj etapi je izvršen odabir ambulantni porodične medicine, čiji su priručni registri ušli u uzorački okvir, a u drugoj etapi je izvršen slučajni odabir pacijenata iz priručnih registara timova porodične medicine. Iz ispitivanja su bile isključene žene sa dijagnozom gestacijskog dijabetesa i pacijenti čiji je psihofizički status otežavao komunikaciju, kao i pacijenti koji nisu dali pristanak za učešće u istraživanju. U obradu su konačno uključeni podaci za 1037 pacijenata. Studija je odobrena od Nacionalnog etičkog komiteta. Svi pacijenti su potpisali informativni pristanak. U istraživanju je korišten posebno konstruisan upitnik razvijen na bazi međunarodno potvrđenih i prihvaćenih instrumenata i postojećih iskustava i preporuka iz sličnih populacionih istraživanja. Upitnik je pored osnovnih podataka o pacijentu uključio i podatke dobijene objektivnim pregledom (antropometrijska mjerenja i mjerenje krvnog pritiska), kliničkim pregledom (neurološkim pregledom su evidentirani simptomi i znaci neuropatskog i neuroishemijskog stopala, izvršen je pregled očnog dna od strane okulište), kao i podatke koje se odnose na liječenje dijabetesa i prisustvo dijabetesnih komplikacija. U cilju procjene stanja uhranjenosti i zdravstvenog stanja pacijenata izvršen je objektivni pregled koji je uključio: mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase, obima struka, arterijskog krvnog pritiska i utvrđivanje prisustva hroničnih dijabetesnih komplikacija. Za objektivne preglede ispitanika korištena je standardna, baždarena i kalibrisana oprema.

Mjerenje tjelesne visine je vršeno prenosnim visinomjerom firme SECA, SECA 206 ili stacionarnim visinomjerom kojim se mjeri tjelesna visina do 2,2m (220cm) sa mogućnošću očitavanja vrijednosti do najbližih 0,1cm. Za mjerenje tjelesne mase korištena je prenosna digitalna vaga firme SECA, SECA 877 (100 grama tolerancije) ili stacionarne vage SECA i GIMA. Mjerenje obima struka vršeno je izmjenskim prenosim aparatom za mjerenje obima struka firme SECA, SECA 201 sa neelastičnom trakom za mjerenje. Vrijednost je očitavana do najbližih vrijednosti od 0,1 cm. Mjerenje krvnog pritiska je vršeno živinom sfigmomanometrom.

Za skrining prisustva dijabetesne retinopatije korišten je pregled nonmydriatic fundus kamerom sa poljem od 45 stepeni. Za mjerenje prisustva neuroishemičnih i polineuropatskih promjena na stopalu korišten je neurološki čekić, zvučna viljuška 128Hz i monofilament test sa 10 g uz obavezan neurološki pregled.

Biohemijske pretrage su uključile analizu uzoraka venske krvi radi utvrđivanja nivoa HbA1c i seruma radi utvrđivanje albumina i kreatinina u serumu, kao i odnosa albu-

min /kreatinin u urinu.(ACR) Za mjerenje biohemijskih parametara, krv i urin su uzimani ujutro između 7:00 i 10:00 časova nakon 12–14 časova gladovanja. Albuminurija je dijagnostikovana ako je odnos albumin/kreatinin bio jednak ili veći od 30 mg/g kreatinina. Za prikupljanje i pripremu uzoraka korišteno je odgovarajuće namjensko posuđe. Kao antikoagulans korišten je K2-EDTA. Uzorci su čuvani u rashladnim uređajima na preporučenim temperaturama u skladu sa uputstvom proizvođača i uputstvom za rad u laboratoriji. Za merenje HbA1c je korišten imunoinhibicijski test, Roche Diagnostics, a albumin i kreatinina u urinu su određivani reagensima Roche Diagnostics (Roche Diagnostics, Mannheim, Nemačka). Referentne vrijednosti za HbA1c bile su <6,5% ili 48 mmol/mol.

Omjer albumina i kreatinina u urinu (ACR) korišten je kao indeks izlučivanja albumina u urinu. Uobičajeno, ispitanici sa ACR <30 mg/g su definirani kao normoalbuminurični, mikroalbuminurija je definirana kao ACR $\geq$ 30 mg/g, a makroalbuminurija kao ACR $\geq$ 300 mg/g.

Statistička analiza:

Prije statističke obrade podataka sve baze u koje su uneseni podaci su spojene u jednu zajedničku bazu podataka, a potom su podaci preneseni u SPSS 16. softver. Statistička analiza je izvršena koristeći statistički softver SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Prosjeci i standardne devijacije za neprekidne varijable, odnosno frekvencije i procenti za kategorijske varijable, su korišteni u svrhu izrade osnovnih deskriptivnih statističkih pokazatelja.

Statistička značajnost u razlikama između prosjeka po grupama je ispitana koristeći t-test, odnosno jednofaktorsku ANOVA-u ukoliko je grupisanje izvršeno po više od dvije grupe. Statistička značajnost u razlikama između frekvencija modaliteta kategorijskih varijabli je ispitana koristeći Pearsonov χ^2 test, a p vrijednosti koje su manje od 0,05 se smatraju značajnim, a manje od 0,01 visoko značajnim.

Rezultati: U istraživanju je obuhvaćeno 1037 pacijenata sa dijabetesom, od čega 4,6% sa T1DM i 95,4% sa T2DM, 576 žena (55,5%) i 461 (44,5%) muškaraca. Prosječne godine starosti pacijenata su bile $64,0 \pm 10,58$. U odnosu na starosne kategorije najviše pacijenata, 497 (47,9%) je bilo u grupi ≥ 65 godina. U odnosu na dužinu trajanja dijabetesa, u najvećem procentu, 42,5%, (433 pacijenata) su bili zastupljeni pacijenti čija bolest je trajala kraće od 5 godina (tabela 1.)

Tabela 1. Prikaz demografskih karakteristika kod pacijenata sa T2DM u RS

Karakteristike	
Uzorak; n(%)	1037(100,0)
Pol; n(%)	
♂	461(44,5)
♀	576(55,5)
Starosna dob; X±SD	64,0±10,58
Starosna dob ♂; X±SD	63,0±9,84
Starosna dob ♀; X±SD	65,0±9,38
Starosne kategorije; n (%)	
18-44	23(2,2)
45-54	119(11,5)
55-64	398(38,4)
≥65	497(47,9)
Dužina trajanja bolesti - godine; n(%)	
≤ 5	433(42,5)
6-10	275(25,2)
>10	310(32,3)

Preko tri/petina pacijenata (61,1%) je imalo nezadovoljavajuće vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c $\geq 6,5\%$), što je u odnosu na zadovoljavajuće vrijednosti (HbA1c $< 6,5\%$) i statistički značajno ($\chi^2=4,874$, df=1, p=0,027) (tabela 2.)

Tabela 2. Distribucija pacijenata u odnosu na vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c)

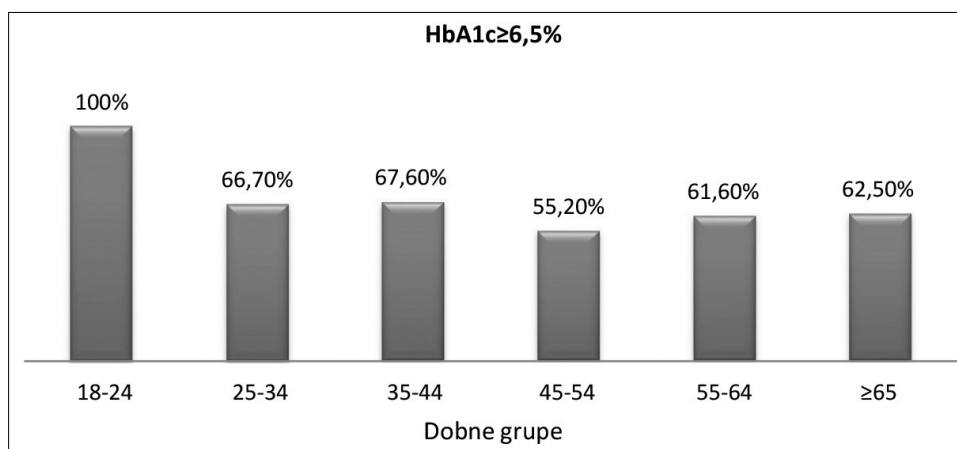
HbA1c%	N	%	df	χ^2	p
<6,5%	404	38,9	1	$\chi^2=4,874$	0,027
≥6,5%	633	61,1			
Ukupno	1033	100,0			

Na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) polovina pacijenata tj. 50,1% je bila u kategoriji gojaznih osoba (≥ 30 kg/m²), a na osnovu obima struka gojazno je bilo 75,6% pacijenata (≥ 102 cm ♂/88 cm). Veća učestalost abdominalne gojaznosti je ustanovljena kod pacijenata sa T2DM u odnosu na T1DM (50,1:15,7%). Odnos albumin /kreatinin u urinu od 30-300 mg/g (mikroalbuminurija) evidentiran je u 49,1 % (506 pacijenata), a ≥ 300 mg/g (makroalbuminurija) kod 11,6 % tj.119 pacijenata. Povišene vrijednosti krvnog pritiska ($\geq 120/80$ mmHg) zabilježene su kod 88,61% tj.918 pacijenata. (tabela 3.)

Tabela 3. Učestalost gojaznosti, mikroalbuminurije i hipertenzije kod pacijenata sa DM

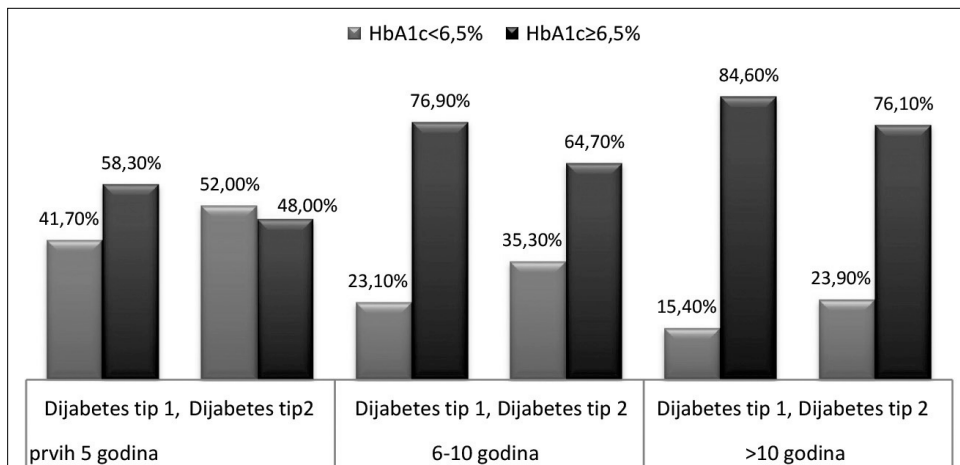
Indikatori	Granične vrijednosti	N	%
BMI (kg/m ²)	<25	114	11,0
	25-30	403	38,9
	≥30	520	50,1
Obim struka (cm)	<94 cm ♂/80 cm ♀	77	7,5
	94-101 cm ♂/80-87 ♀	174	16,9
	≥102cm ♂/88 cm ♀	777	75,6
Albumin/kreatinin (mg/g) u urinu	≤29	405	39,3
	30 - 300	506	49,1
	≥300	119	11,6
Krvni pritisak (mmHg)	≥ 120/80	918	88,61
	<120/80	118	11,39

U odnosu na starosnu dob pacijenata, nezadovoljavajuća vrijednost HbA1c ≥6,5%, bila je najviše zastupljena u najmlađoj dobnoj grupi 18-24 god. (100%), potom u grupi od 25-34 god. (66,70 %), što upućuje da su oboljeli od T1DM imali lošiju glikoregulaciju. U dobnoj grupi od 45-54 god. bilo je najmanje pacijenata (55,20 %), sa nezadovoljavajućim HbA1c ≥6,5% (grafikon 1).



Grafikon 1. Procenat pacijenata za nezadovoljavajućim HbA1c u odnosu na godine starosti

Dužina trajanja dijabetesa uticala je na pogoršanje glikoregulacije što je statistički bilo značano češće u T2DM. ($\chi^2=62,070$, $df=2$, $p=0,000$)

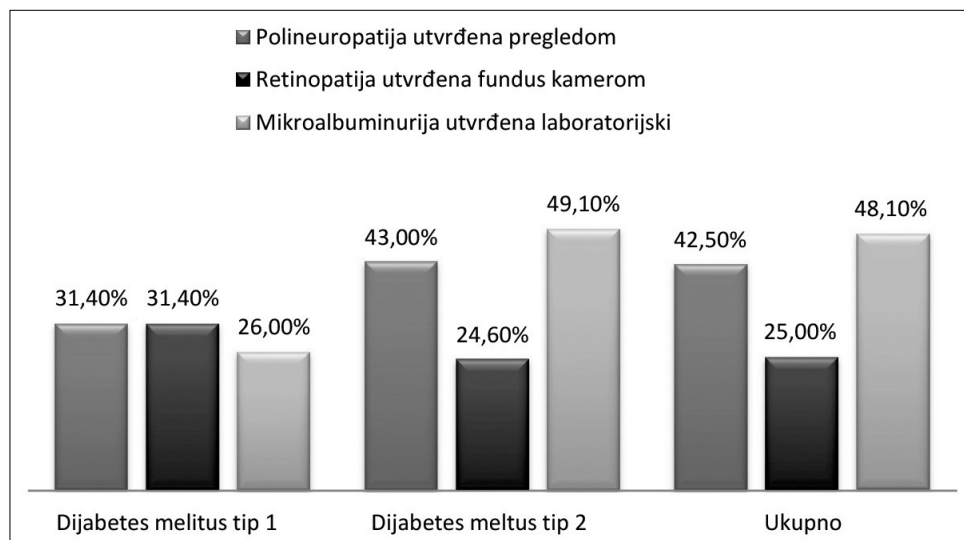


Grafikon 2. Procenat pacijenata za nezadovoljavajućim HbA1c u odnosu na dužinu trajanja i tip dijabetesa

Sa dužim trajanjem dijabetesa je rastao i postotak pacijenata sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom. Kod pacijenata kod kojih je dijabetes trajao preko 10 godina, 84,60% pacijenata sa T1DM i 76,10% sa T2DM imalo je $HbA1c \geq 6,5\%$, odnosno nezadovoljavajuću glikoregulaciju. Kod pacijenata kod kojih je dijabetes trajao do 5 god, $HbA1c \geq 6,5\%$ imalo je 58,30% pacijenata sa T1DM i 48,00% sa T2DM. Kod pacijenata sa trajanjem dijabetesa 6-10 godina, $HbA1c \geq 6,5\%$ imalo je 76,90% sa T1DM i 64,7% sa T2DM (grafikon 2).

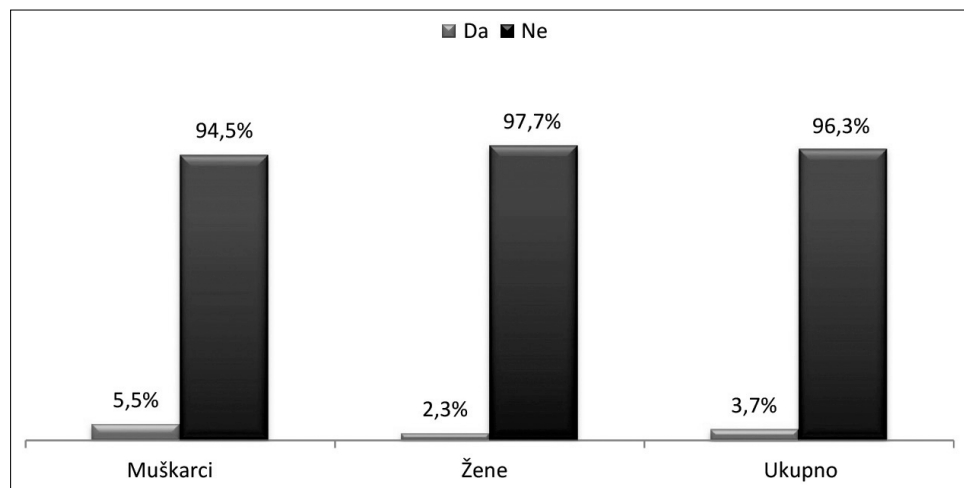
Učestalost hroničnih dijabetesnih komplikacija

U ovom istraživanju najučestalija mikrovaskularna komplikacija je bila mikroalbuminurija (dijabetesna nefropatija) sa 48,10%, potom polineuropatija sa 42,5% i retinopatija sa 25,0% u oba tipa dijabetesa. Polineuropatija (T2DM 43,0%; T1DM 31,4%) i mikroalbuminurija (T2DM 49,10%; T1DM 26,0%) su bile češće kod pacijenata sa T2DM (statistički visoko značajna razlika $\chi^2=10.217$, $df=1$, $p=0.001$), dok je retinopatija (T2D 24,6%; T1D 31,4%) bila češća kod pacijenata sa T1DM (Grafikon 3).



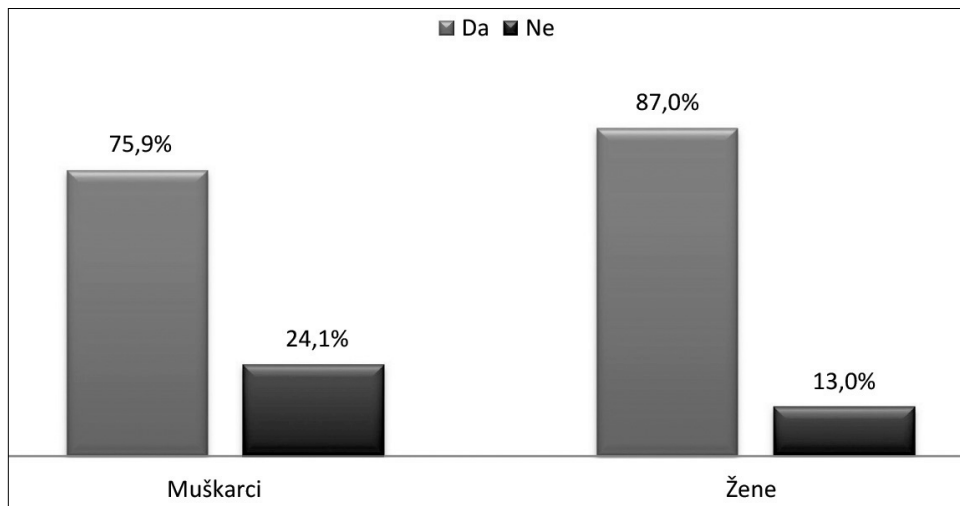
Grafikon 3. Procenat pacijenata sa mikrovaskularnim komplikacijama: retinopatija, polineuropatija i nefropatija

U istraživanju su obrađeni i podaci dobijeni na osnovu samoizvještaja pacijenata ili uvidom u karton pacijenata sa T2DM u cilju otkrivanja prisustva simptoma dijabetesnog stopala i kardiovaskularnih oboljenja. Analizom dobijenih podataka je utvrđeno da značajno više ($\chi^2=7,237$, $df=1$, $p=0,007$) muškaraca (5,5%) nego žena (2,3%) ima registrovano dijabetesno stopalo.



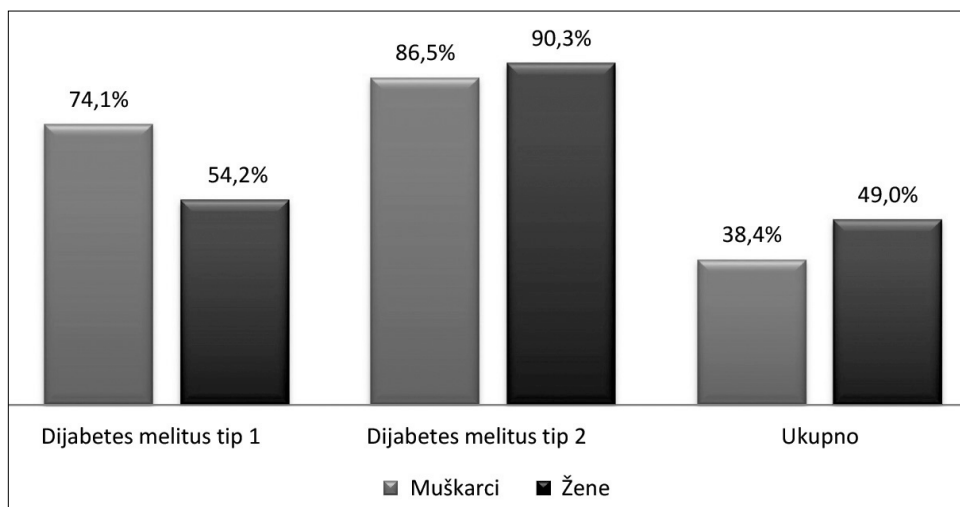
Grafikon 4. Registrovano dijabetesno stopalo kod pacijenata sa T2DM u odnosu na pol

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su bile zastupljene u visokom procentu od 81,4%, kod pacijenata sa T2DM i statistički značajno češće kod žena (87,0%) ($\chi^2= 21429$, $df=1$, $p=0,000$) u odnosu na muškarce (75,9%).



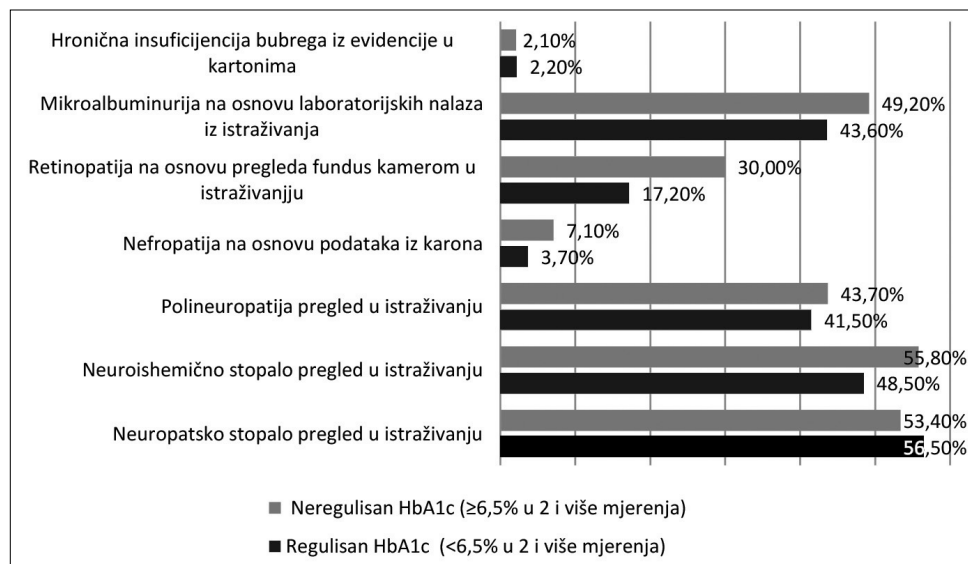
Grafikon 5. Učestalost kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa T2DM u odnosu na pol

Hipertenzija je ustanovljena kod 49% žena i 38,4% muškaraca sa većom učestalošću kod muškaraca sa T1DM (74,1% muškarci: 54,2% žena) i žena sa T2DM (90,3% žena: 86,3% muškaraca)



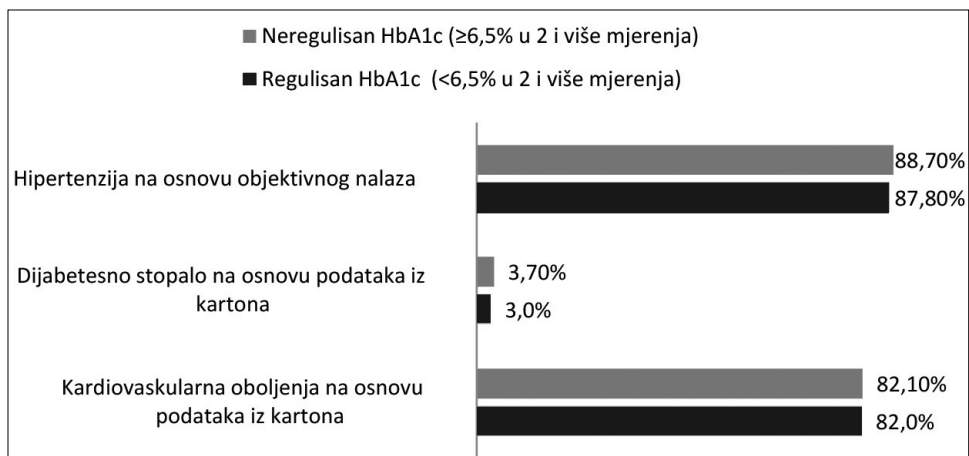
Grafikon 6. Učestalost hipertenzije prema polu i tipu dijabetesa

Mikrovaskularne komplikacije su registrovane u nižem procentu u odnosu na makrovaskularne, ali statistički značajno češće kod pacijenata sa HbA1c $\geq 6,5\%$, tj. lošom glikoregulacijom. Neuroishemijsko stopalo se javljalo kao najučestalija komplikacija (55,8%), statistički značajno češće kod pacijenata sa HbA1c $\geq 6,5\%$, ($\chi^2=5,220$, $df=1$, $p=0,022$), potom slijedi mikroalbuminurija sa 49,2%, statistički značajno češće kod HbA1c $\geq 6,5\%$, ($\chi^2=8,102$, $df=1$, $p=0,04$). Retinopatija se po učestalosti nalazi na trećem mjestu, takođe sa statistički značajno većom učestalošću kod HbA1c $\geq 6,5\%$, (30%: 17,2 %) ($\chi^2=6,742$, $df=1$, $p=0,010$). Manifestna nefropatija evidentirana u kartonu pacijenata sa dijabetesom, zabilježena je sa najmanjom učestalošću i statistički značajno ($\chi^2=5,189$, $df=1$, $p=0,023$) češće kod pacijenata sa lošom glikoregulacijom (7,1%:3,10%) (grafikon 7).



Grafikon 7. Procentat pacijenata sa T2DM sa mikrovaskularnim komplikacijama u odnosu na vrijednosti HbA1c

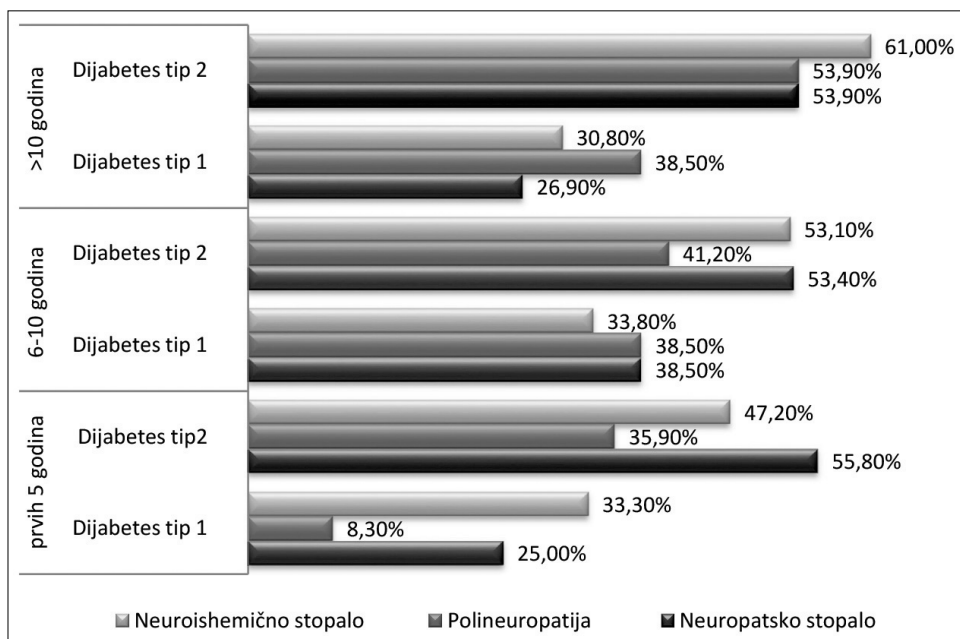
KVB su bile zastupljene u visokom procentu (82,0%), kod pacijenata sa HbA1c $\geq 6,5\%$, i 82,1% HbA1c $\leq 6,5\%$ u T2DM, bez statistički značajne razlike u odnosu na kvalitet glikoregulacije. Hipertenziju su imali 88,7%, pacijenta sa HbA1c $\geq 6,5\%$, i 87,7% pacijenata sa HbA1c $< 6,5\%$, takođe bez statistički značajne razlike u odnosu na kvalitet glikoregulacije.



Grafikon 8. Procenat pacijenata sa T2D sa makrovaskularnim komplikacijama u odnosu na vrijednosti HbA1c

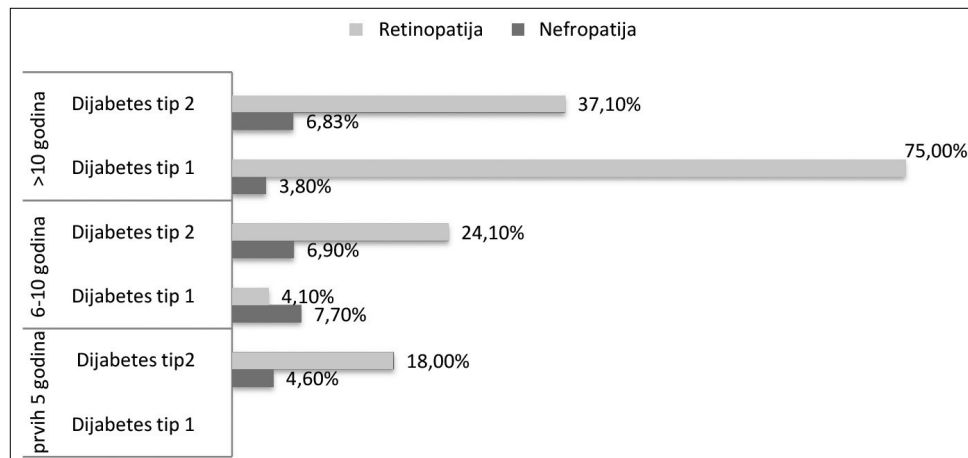
Povezanost dužine trajanja dijabetesa sa učestalošću hroničnih komplikacija

Sa dužinom trajanja T2DM raste i učestalost mikrovaskularnih komplikacija, što je visoko statistički značajno posebno u slučaju polineuropatije ($\chi^2=24,157$, $df=2$, $p=0,000$ i neuroishemičnog stopala ($X^2=13,691$, $df=2$, $p=0,001$) (grafikon 9).



Grafikon 9. Procenat pacijenata sa neuroishemičnim stopalom, polineuropatijom i neuropatskim stopalom u odnosu na dužinu trajanja i tip dijabetesa

Slični rezultati su uočeni i kod dijabetesne retinopatije, čija učestalost raste sa dužinom trajanja dijabetesa, što je kod pacijenata sa T2DM i statistički visoko značajno ($\chi^2=10,584, df=2, p=0,005$). Albuminurija je evidentirana kod oba tipa dijabetesa u svim periodima trajanja bolesti sa najvišom frekvencijom od 5-10 god. trajanja bolesti (grafikon 10).



Grafikon 10. Procenat pacijenata sa dijabetesnom retinopatijom i nefropatijom u odnosu na dužinu trajanja i tip dijabetesa

DISKUSIJA

U ovom istraživanju zabilježeno je u ukupnom uzorku pacijenata sa dijabetesom ($n=1037$), više žena (55,5%), nego muškaraca (44,5%). Prosječne godine starosti kod žena su bile nešto više ($65,0 \pm 9,38$), nego kod muškaraca ($63,0 \pm 9,84$), a pacijenti u najvećem procentu su bili u starosnoj grupi od 65 i više godina (47,9%), sa trajanjem dijabetesa 5 godina (42,5%). Uočava se da je učestalost oboljelih od T1DM i T2DM u RS, kao i polna i starosna struktura u skladu sa frekvencijom, polnom i starosnom strukturom dijabetesa u svijetu. Najveći procenat pacijenata, naročito T2DM, su gojazni što je u skladu sa istraživanjima u svijetu gdje je utvrđeno da se gojaznost i T2DM često javljaju udruženo. U ukupnom uzorku, 3/5 oboljelih od dijabetesa (61,1%) su imali lošu glikoregulaciju tj $HbA1c \geq 6,5\%$, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija u svijetu.¹⁰ Nezaovoljavajuće vrijednosti $HbA1c \geq 6,5\%$, su bile u većem procentu kod mlađih pacijenata i u grupi pacijenata starijih od 55 godina, što se može povezati sa većom slobodom u konzumiranju namirnica kod mlađih pacijenata i pojavom gastrointerstinalnih problema koji otežavaju unos raznovrsnih namirnica kod starijih pacijenata. Utvrđeno je da se glikoregulacija pogoršava sa dužinom trajanja dijabetesa, posebno kod trajanja bolesti preko 10 godina, nezavisno od tipa dijabetesa, s tim da je kod T2DM to pogoršanje i statistički značajno, što svakako opravdava potrebu, u skladu sa preporukama, za postavljanjem individualnih, viših ciljnih vrijednosti $HbA1c$, jer su u pitanju stariji pacijenti sa prisutnim komorbiditetima, koji su manje fizički aktivni, te im je teško postići strogo postavljenu ciljnu vrijednost $HbA1c$ ($\leq 6,5\%$) kakva je bila u našem istraživanju. U rezultatima drugih autora uočena je

slična prevalencija HbA1c kao i u našem istraživanju. U istraživanjima koja su provedena u tri zemlje, HbA1c je bio viši od ciljnog, uprkos terapijski postignutoj ciljnoj vrijednosti glikemije natašte, jer je zaostala tzv. „ rezidualna hiperglikemija“. U Njemačkoj je od 2834 ispitanika uključenih u studiju, 55% ispitanika imalo nezadovoljavajuće vrijednosti HbA1c, u Sjedinjenim Državama od 2208 ispitanika, 64 % ispitanika je imalo nezadovoljavajuće vrijednosti HbA1c, a u Velikoj Britaniji od 204 ispitanika, 64% je bilo sa nezadovoljavajućim vrijednostima HbA1c $\geq 6,5\%$.¹¹ U studiji provedenoj u Seulu u 2013. godini, prevalencija HbA1c $< 6,5\%$ zabilježena je kod 27,1% ispitanika, koji su bili fizički aktivni i kod 21,6% ispitanika koji nisu bili fizički aktivni.¹² U istraživanju Lopeza i saradnika, u studiji presjeka provedenoj u devet zemalja Latinske Amerike na uzorku od 3592 pacijenata oboljelih od T2DM, zadovoljavajući HbA1c utvrđen je kod 30% pacijenata.¹³ Prema Izvještaju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, za 2016. u Nacionalnom registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab u Hrvatskoj u 2015. god. je među prijavljenim pacijentima bilo samo 26,78% pacijenata oboljelih od T2DM sa HbA1c $< 6,5\%$.¹⁴ Mikrovaskularne komplikacije tipa albuminurije, neuroishemičnog stopala, polineuropatije, retinopatije, statistički su značajno češće kod ispitanika sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom (HbA1c $\geq 6,5\%$), kao i sa dužim trajanjem dijabetesa, što je i za očekivati s obzirom na patogenezu oboljenja. Mikroalbuminurija je evidentirana kod polovine pacijenata sa T1DM i T2DM i javlja se u svim periodima trajanja bolesti, sa najvišom frekvencijom u periodu od 5 do 10 godina trajanja dijabetesa a, što svakako treba imati u vidu radi daljeg praćenja pacijenata. Makrovaskularne komplikacije su se sa gotovo jednakom učestalošću javljale nezavisno o kvalitetu glikoregulacije, što ukazuje da su za to zaslužni i drugi faktori (kao što je hipertenzija), a ne samo hiperglikemija. Hipertenzija je zabilježena je kod 4/5 ispitanika, statistički značajno češće kod žena sa T2DM i muškaraca sa T1DM. U istraživanju provedenom u osam evropskih zemalja (Belgija, Francuska, Njemačka, Italija, Irska, Švedska, Nizozemska i Velika Britanija) u toku 2009/2010. godine u studiji presjeka na uzorku od 7597 ispitanika oboljelih od T2DM urađena je analiza medicinske dokumentacije u cilju kontrole liječenja, vrijednosti HbA1c, lipidnog statusa i drugih parametara bitnih za razvoj komplikacija dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja. Rezultati studije su pokazali da je postizanje ciljnih vrijednosti HbA1c u prosjeku za sve zemlje bilo mnogo niže od planiranih, polovina od ukupnog uzorka je imala HbA1c u ciljnoj vrijednosti, a samo 6,5% ispitanika je postiglo ciljne vrijednosti za sva tri posmatrana parametra (HbA1c, krvni pritisak i LDL kolesterol). Značajna odstupanja su identifikovana između zemalja.¹⁵ U ukupnom uzorku, pacijenti su imali veće šanse da postignu ciljne vrijednosti za sva tri navedena parametra, ukoliko im je bolest kraće trajala, ukoliko su imali niži BMI, jednu ili više kardiovaskularnih komplikacija, ako su koristili lijekove za sniženje lipida, a istovremeno nisu koristili antihipertenzivne lijekove.¹⁶ Mnoga istraživanja su pokazala da aktivnosti koje su usmjerene na pomoć članova porodice, treba smatrati potencijalno važnim ciljem za intervenciju, kako bi se smanjio rizik od komplikacija i smtnosti od dijabetesa, naročito među starijim osobama.¹⁷

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata istraživanja može se zaključiti da oboljeli od dijabetesa u RS u visokom procentu (61,1%) imaju nezadovoljavajuću glikoregulaciju, gojazni su i imaju hipertenziju. Mikrovaskularne komplikacije (mikroalbuminurija, polineuropatija i retinopatija) se javljaju značajno češće kod pacijenata sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom

(HbA1c $\geq 6,5\%$). Dužina trajanja T2DM značajno utiče na povećanje učestalosti mikrovaskularnih komplikacija, posebno kod pacijenata sa trajanjem bolesti preko 10 godina. Kardiovaskularne komplikacije se javljaju u visokom procentu i nezavisno od kvaliteta glikoregulacije. Naši rezultati su slični rezultatima mnogih studija zemalja u razvoju i dijelom razvijenih zemalja i ukazuju na potrebu provođenja dodatnih, interventnih mjera u cilju poboljšanja glikoregulacije i smanjenja hroničnih komplikacija kod oboljelih od dijabetesa u RS, sa naglaskom na edukaciju oboljelih. Kako je većina osoba sa dijabetesom u RS iz porodica sa dva ili više članova, potrebno je aktivnosti usmjeriti i prema edukaciji članova porodica, koji bi se aktivno uključili u realizaciju zdravstvenih preporuka za upravljanje dijabetesom.

ZAHVALNICA

Zahvaljujemo se JZU Institutu za javno zdravstvo Republike Srpske za koordinaciju i implementaciju ovog istraživanja.

LITERATURA

1. S.Popović Pejičić i sar. *Savremeni stavovi u liječenju diabetes melitusa tipa 2*. Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, 2021; 300 stranica . ISBN 978-99976-26-64-6.
2. Šiljak S, Štrkić D, Jandrić Lj, Bratić R, Danojević D, Grujić-Rudić V i sar. *Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske u 2014 god.* JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, 2014 [Http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/publikacija-zdr-stanje-2014.pdf](http://www.phi.rs.ba/pdf/publikacije/publikacija-zdr-stanje-2014.pdf).
3. Popović-Pejičić S, Stoisavljević-Štara S, Tešanović G, Bukara-Radujković G, Stanetić K, Vuković. *Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma Diabetes mellitus, Hiperlipoproteinemije Banja Luka*, Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2010.
4. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes Diabetes Care 2020;43 (Suppl. 1):S14–S31 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
5. Melanie J Davies et al. *Manegement of Hyperglucaemia in Typ 2 Diabtes, 2018*. A Consensus Report by the American Diabetes Association and European Association for the Study off Diabetes, Dabetes Care Publish online Octobar 4, 2018.
6. The DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-tearm complications in insulin-dependent Diabetes mellitus*. New Engl J med 1993;329:977-86.
7. UKPDS Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventioal treatment and risk of complication patients eith type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. *Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patiens with type 1 diabetes*. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
9. Lolić A., Popović-Pejičić S., Tešanović G, Vulić D, Stojisavljević D, Štrkić D, Štrbac S, Subotić Popović A, Šeranić A. *Dijabetes i kardiovaskularne bolesti: klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu*. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
10. Popović-Pejičić S. *Kontrola glikemije u liječenju i prevenciji diabetes melitus-:preporuke i dileme; Diabetes mellitus u Republici Srpskoj-vodiči i programi; Kontrola krvnog pritiska u dijabetes melitusu:dali je niže bolje? Javnozdravstveni aspekti prevencije, upravljanja i kontrole dijabetesa*.

U: R. Kuzmanović, D. Mirjanić, D. Danelišen i sar. *Diabetes mellitus: savremena dostignuća i izazovi*. Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske, Zbornik radova, Naučni skupovi Knjiga XL, Odjeljenje medicinskih nauka, Knjiga 13., Banja Luka, 2017; 43-61, 75-87, 87-109 .ISBN 978-99938-21-90-8.

11. Raccach D, Chou E, Colagiuri S, et al. *Aglobal study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus whohave achieved optimal fasting plasma glucose control on basalinsulin*. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33:e2858.<https://doi.org/10.1002/dmrr.2858>10.
12. Jin W N, Jeong EP, Jin HJ et al. *Exercise is associated with metabolism regulation and complications in Korean patients with type 2 diabetes*. J. Phys. Ther. Sci. 27: 2189–2193, 2015.
13. Lopez Stewart G, Tambascia M, Rosas Guzmán J, Etchegoyen F, Ortega Carrión J, Artemenko S. *Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in nine countries of Latin America*. Rev Panam Salud Publica. 2007;22(1):12–20.
14. Poljičanin T, Kolarić V. *Izvjestaj za 2016. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću Cro-Diab*. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb, 2016.
15. Stone M. A, Charpentier G, Doggen K, Kuss O, Lindblad U, Kellner C, Nolan J, Pazderska A, Rutten G, Trento M, Khunti K. *Quality of Care of People With Type 2 Diabetes in Eight European Countries*. Diabetes Care. 2013 Sep; 36(9): 2628–2638. Published online 2013 Aug 13.
16. Nagpal J, Bhartia A. *Quality of Diabetes care in the Middle-and High-Income Group Populace The Delhi Diabetes Communiti (DEDICOM) survey*. Diabetes care 2006 Nov; 29 (11), 2341-2348.
17. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-KlafterJ, Guerrero R, Villalpando S, Lopez Ridaura R, Aekplakorn W, Naghavi M, Lim S, Lozano R, JL Murray C. *Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys*. Bulletin of the World Health Organization 2011;89:172-183. doi: 10.2471/BLT.10.080820.

UTICAJ KRATKOTRAJNE INSULINSKE TERAPIJE NA SEKRETORNU SPOSOBNOST BETA – ČELIJA U BOLESNIKA SA TIPOM 2 DIABETES MELLITUSA I SEKUNDARNIM NEUSPJEHOM ORALNE TERAPIJE

Aleksandra Marković^{1,2}, Garbrijela Malešević^{1,2}, Milena Brkić^{2,3}, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Bojana Carić^{1,2}, Ivona Risović^{1,2}, Snježana Popović-Pejičić^{1,2}

¹Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci

³Talmma Medic, Banja Luka

SAŽETAK

Uvod. Patofiziološka osnova primjene intermitentne insulinske terapije je u normalizaciji glikemije i u pokušaju djelimične reverzije osnovnih patofizioloških puteva, uklanjanjem glukotoksičnog djelovanja. **Cilj** rada je bio da se ispituju akutni efekti kratkotrajne insulinske terapije na sekretornu sposobnost beta ćelija endokrinog pankreasa i insulinsku rezistenciju. **Metode.** U istraživanje je selektovano 98 pacijenata oboljelih od tipa 2 dijabetesa sa potvrđenim SN oralne terapije, koji su podijeljeni u dvije grupe na osnovu tjelesne mase, a svaka grupa je tretirana različitim insulinskim režimima. Pacijenti sa normalnom tjelesnom masom (grupa A) su tretirani monoinsulinskom intenziviranom konvencionalnom terapijom (tzv. „bazal-bolus“ režim), dok su pacijenti sa povećanom tjelesnom masom (grupa B) tretirani kombinovanom insulinskom terapijom (bazalni insulin plus metformin) u trajanju od tri mjeseca. Svim ispitanicima su prije i tri mjeseca nakon terapijskog režima sa insulinom, rađeni parametri glikoregulacije (HbA1c, glikemija našte, postprandijalna i cjelodnevni profil), i izračunati homeostatski modeli za procjenu insulinske sekrecije i rezistencije (HOMA % beta i HOMA IR) iz parova glikemije i insulinemije našte. **Rezultati** istraživanja pokazuju poboljšanje glikoregulacije, smanjenje IR i poboljšanja endogenog kapaciteta pankreasa, u obe ispitivane grupe, u odnosu na period prije uključjenja insulinske terapije. Grupa A: glikemija našte (9,5 vs 6,1, p<0,001), postprandijalna (11,6 vs 6,9, p<0,001), HbA1c (9,0 vs 6,7, p<0,001), HOMA % beta (39,03 vs 83,42, p<0,001), HOMA IR (4,87 vs 2,45, p<0,001). Grupa B: glikemija našte (9,4 vs 6,3, p<0,001), postprandijalne (11,6 vs 6,9, p<0,001), HbA1c (9,0 vs 6,7, p<0,001), HOMA % beta (54,8 vs 96,92, p<0,001), HOMA IR (7,27 vs 3,38, p<0,001) **Zaključak:** Kratkotrajna insulinska terapija i u normalno uhranjenih i u gojaznih pacijenata sa DM2 dovodi do poboljšanja glikoregulacije, smanjena insulinske rezistencije i oporavka insulinosekretorne sposobnosti beta ćelija endokrinog pankreasa.

Ključne riječi: sekundarni neuspjeh, diabetes mellitus tip 2, HOMA % beta, HOMA IR.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological basis of the use of intermittent insulin therapy is in the normalization of glycemia and in an attempt to partially reverse the basic pathophysiological pathways, by removing the glucotoxic effect. **The aim** of the work was to investigate the acute effects of the short-term insulin therapy on the secretory ability of endocrine pancreatic beta cells and the insulin resistance. **Materials and Methods:** 98 patients with diabetes mellitus type 2 (DM T2) and confirmed the SF to the oral therapy were selected for the study. These patients were divided into two different groups based on their body weight, and each group received a different insulin treatment regimens. The patients with a normal body mass (group A) were treated with a mono-insulin intensive conventional therapy (so called Basal-

bolus regimen), while the group B patients (the group with an increased body mass) were treated with a combined insulin therapy (basal insulin plus metformin) in the duration of three months. All involved patients were tested prior to the insulin therapy and then three months after its start for the factors of glycoregulation (glycated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial glucose (2h-PPG) and selfmonitoring of blood glucose (SMBG), and the homeostatic models for the estimation of values for the insulin secretion and resistance (HOMA- β % and HOMA-IR) were calculated from the pairs of fasting glycemia and insulinemia. **Main results:** Results of the study show the improvement in glycoregulation, a decrease in insulin resistance (IR) and improvement in the endogenous pancreatic capacity for the both tested groups, when compared to the period prior to the insulin therapy started. Group A: FPG (9.5 vs. 6.1, $p < 0.001$); 2h-PPG (11.6 vs. 6.9, $p < 0.001$). HbA1c (9.0 vs. 6.7, $p < 0.001$), HOMA-IR (4.87 vs. 2.45, $p < 0.001$), Group B: FPG (9.4 vs. 6.3, $p < 0.001$), 2h-PPG (11.6 vs. 6.9, $p < 0.001$), HOMA- β % (54.8 vs. 96.92, $p < 0.001$). **Conclusion:** The short-term insulin therapy, including normal-weight and overweight patients with DM T2 results in an improvement of glycoregulation, decrease in insulin resistance and recovery of secretory ability of beta cells of endocrine pancreas.

Key words: secondary failure, diabetes mellitus type 2, HOMA- β %, HOMA-IR.

UVOD

Sekundarni neuspjeh (SN) oralne terapije se javlja poslije dužeg perioda uspješne primjene oralnih antidiijabetika. Ako se uzme da se to dešava svake godine u 5-7% liječenih, to znači da za oko 15 godina trajanja šećerne bolesti svi bolesnici postaju insulin zavisni.¹ Tačan mehanizam nastanka SN oralne terapije nije poznat. Kao dominantan uzrok navodi se povećana hepatička produkcija glukoze, zatim poremećaj perifernog metabolizma glukoze i insulinski deficit. Noviji podaci sugeriraju heterogenost SN oralne terapije analogno heterogenosti patogeneze tipa dijabetesa.^{2,3} Uticaj glukotoksičnog djelovanja na nastanak SN oralne terapije je nesumnjiv. Jednom nastala hiperglikemija postaje ravnopravan faktor patogenetskih zbivanja u tipu 2 dijabetesa, te je izvjesno da i ona ima uticaja na nastanak SN oralne terapije.⁴ Stoga, hiperglikemija treba da bude posmatrana ne samo kao posljedica već i kao uzrok destabilizacije metaboličkog statusa u dijabetesu. Posmatrana tako predstavlja teren pogodan za terapijske intervencije sa ciljem prekidanja začaranog kruga, u kome hiperglikemija rađa novu i višu hiperglikemiju.⁵ Patofiziološka osnova primjene intermitentne insulinske terapije je u normalizaciji glikemije i u pokušaju djelimične reverzije osnovnih patofizioloških puteva, uklanjanjem glukozne toksičnosti.⁶ To praktično znači da se ovaj režim terapije bazira na pokušaju djelimičnog oporavka beta ćelijske funkcije i umanjenju insulinske rezistencije u uslovima normoglikemije.⁷ Reverzibilnost osnovnih patofizioloških puteva u tipu 2 dijabetesa je uslov uspješnosti ovakvog režima terapije.⁸ Shodno tome, cilj istraživanja predstavlja ispitivanje akutnih efekata kratkotrajne insulinske terapije na sekretornu sposobnost beta ćelija endokrinog pankreasa i insulinsku rezistenciju.

MATERIJAL I METODE

Prospektivno istraživanje je sprovedeno u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i Endokrinološkoj ambulanti Kliničkog centra Banja Luka u period

od septembra 2010. do maja 2014. godine. U studiju je uključeno 98 ispitanika, oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti i potvrđenim SN oralne terapije, starosne dobi od 48-60 godina. Kriterijumi za ulazak u studiju su bili sledeći: glikemija našte veća od 7 mmol/l, postprandijalna veća od 9 mmol i HbA1c >7,5%, prema Preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse.⁹ U studiju nisu bili uključeni stariji pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre ili bubrega, drugim endokrinološkim bolestima ili infektivnim stanjem, bolesnici koji su primali kortikosteroidnu terapiju mjesec dana prije početka istraživanja, kao i pacijenti sa izrazito lošom glikoregulacijom (HbA1c >10%). Devet ispitanika je razvilo srčanu insuficijenciju, četiri malignu bolest dok je osam ispitanika “izgubljeno” tokom istraživanja, tako da je studiju završilo ukupno 77 ispitanika. Svim ispitanicima je na početku studije, i tri mjeseca nakon insulinske terapije procijenjen stepen glikoregulacije kroz jutarnju glikemiju, postprandijalnu glikemiju, dnevni profil glikemije i glikozilirani hemoglobin (HbA1c), dok je insulinosekretorna funkcija procenjavana na osnovu homeostatskih modela za procjenu inulinske sekrecije (HOMA % beta) i insulinske rezistencije (HOMA IR). Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet . Svi bolesnici su dali saglasnost pismenim putem za učestvovanje u ispitivanju.

Biohemijske analize krvi za laboratorijsku obradu uzimane su ujutro nakon 12-satnog prekononočnog gladovanja za sledeće parametre: HbA1c, glikemiju našte i insulin. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index, BMI) za procjenu stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli: BMI=tjelesna težina u kg/kvadrat tjelesne visine u metrima (kg/m²). Glikemija je određivana metodom heksokinaze, referentne vrijednosti ove metode su 4,1-5,9 mmol/l. Insulin je određivan ECLIA metodom (elektrohemiluminiscencijom), na aparatu COBAS E411, Roche proizvođača, referentne vrijednosti 2,6-24,9 mU/ml. Insulinska rezistencija(IR) je stanje kada normalne koncentracije insulina ne mogu da ostvare biološki efekat. Homeostatskog modela za procjenu IR (HOMA IR), određivan je matematički iz parova insulina i glikemije našte, a prema sledećoj formuli: $HOMA-IR = Glucose \times Insulin / 22.5$, referentne vrijednosti do 2,5. Ovaj model dobro korelira sa euglikemijskim klampom ($r=0,88$).^{10,11} Beta – ćelijski sekretorni kapacitet se izražava preko homeostatskog modela za procjenu insulinske sekrecije (HOMA % beta), koji je određivan matematički iz parova insulin i glikemije našte a prema sledećoj formuli: $HOMA-beta = 20 \times Insulin \text{ našte} / Glikemija \text{ našte} - 3.5\%$. Vrijednosti ovog parametra zavise od HOMA IR a normalne su oko 100%.

S ciljem formiranja homogenih ispitivanih grupa kao i na osnovu saznanja o SN oralne terapije, svi pacijenti su podijeljeni u dvije grupe: 1. Pacijenti sa normalnom tjelesnom masom (BMI = ili < od 25kg/m²), grupa A. 2. Pacijenti sa povećanom tjelesnom masom (BMI = ili > 26 kg/m²), grupa B. Svaka grupa je tretirana različitim insulinskim režimom i dobijeni podaci su posebno razmatrani. Grupa A (N=34) je tokom tri mjeseca tretirana intenziviranom insulinskom terapijom (tzv. “bazal-bolus “ režim). Početna doza prandijalnog insulin (apart, glulizin ili lispro,) je iznosila 5 j. prije obroka i 10-15 jedinica bazalnog insulina (detemir, glargin) u 22h, uz podešavanje doze tokom praćenja. Grupa B (N=33) je tretirana režimom kombinovane insulinske terapije i to bazalni insulin (glargin, detemir), početna doza 10 jedinica u 22h, uz podešavanje doze tokom praćenja i metformin 2000 mg dnevno, podijeljeno u dvije dnevne doze.

Za obradu i analizu podataka u radu primijenjene su metode deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika između grupa korišćen je Student-ov t-test za nezavisne uzorke i

neparametrijski Mann-Whitney test. Za utvrđivanje stepena korelacije posmatranih obilježja korišćena je Pearson-ova parametarska korelacija. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05. Za statističku analizu, tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišćeni su MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007, SPSS 16.0 for Windows.

REZULTATI

Dvije ispitivane grupe nisu se statistički značajno razlikovale po polu, poznatoj dužini bolovanja do momenta ispoljavanja SN oralne terapije, zatim po nivou jutarnje glikemije, postprandijalne glikemije i HbA1c. Izuzev, BMI, ove dvije grupe su se razlikovale po starosti, odnosno prosječna starost ispitanika je nešto veća u grupi A, i ta prosječna razlika je 2,3 godine. ($t=2,576; p=0,012$). (Tabela 1).

Tabela 1. Bazalne karakteristike ispitanika

Parametar	Grupa A		Grupa B	
Pol	Muški	Zenski	Muški	Zenski
	18	16	16	17
Starost	57,1 ± 1,		54,8 ± 4,8	
Dužina bolovanja (god.)	7,8 ± 2,1		7,3 ± 2,0	
ITM (kg/m ²)	22,9 ± 1,2		28,1 ± 1,1	
Jutarnja glikemija (mmol/l).	9,5 ± 0,8		9,4 ± 0,9	
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	11,6 ± 1,5		11,3 ± 1,9	
HbA1C(%)	9,0 ± 0,6		8,9 ± 0,5	

Rezultati prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija ($X \pm SD$); Prag značajnosti $p < 0,05$; Za grupu A- normalna TT- tjelesna težina, monoinsulinska intenzivirana insulinska terapija vs grupa B- povećana TT, kombinovana insulinska terapija plus metformin; (t -test, $p < 0,05$); pol; starost; dužina bolovanja; ITM- indeks tjelesne mase; glikemija našte; postprandijalna glikemija; cjelodnevni profil glikemija; HbA1c-hemoglobin A1c.

Glikoregulacija

U tabeli 2 prikazani su parametri glikoregulacije u obe ispitivane grupe, prije i nakon insulinskog tretmana. Generalno posmatrano, nakon kratkotrajnog insulinskog tretmana postoji statistički značajno sniženje u svim posmatranim parametrima glikoregulacije, u obe ispitivane grupe ($p < 0,001$). Međutim, postoji ne tako velika razlika u period nakon insulinske terapije kada je u pitanju postprandijalna glikemija, odnosno postoji statistički značajan uticaj vrste terapije na promjenu ovog obilježja posmatranja ($F=9,026; p < 0,001$).

Tabela 2. Glikoregulacija prije i tri mjeseca nakon insulinske terapije

Parametri		A (34)	B (33)
Jutranja glikemija (mmol/l)	prije	9,5 ± 0,8	9,4±0,9
	poslije	6,1±0,2	6,3±0,4
	t-test	p<0,001	P<0,001
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	prije	11,6±1,5	11,3±1,9
	poslije	6,9±0,5	7,3±0,4
	t-test	P<0,001	P<0,001
Dnevni profil glikmija (mmol/l)	prije	10,3±1,3	9,6±0,9
	poslije	7,3±0,3	7,2±0,3
	t-test	P<0,001	p<0,001
HbA1c (%)	prije	9,0±0,6	8,9±0,5
	poslije	6,7±0,3	6,8±0,2
	t-test	P<0,001	P<0,001

Rezultati prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija($X \pm SD$);Prag značajnosti $p < 0,05$; Za grupu A- normalna TT- tjelesna težina, monoinsulinska intenzivirana insulinska terapija vs grupa B- povećana TT, kombinovana insulinska terapija plus metformin; (t-test, $p < 0.0$).5;glikemija našte;postprandijalna glikemija; cjelodnevni profil glikemija;HbA1c-hemoglobin A1c

HOMA % beta i HOMA IR

Prosječna vrijednost HOMA % B u grupi normalno uhranjenih prije insulinoterapije je iznosila $39,3 \pm 7,19$, dok je nakon tromjesečne terapije došlo do statistički značajnog povećanja ovog parametra, koji je iznosio $83,42 \pm 8,41$, $p < 0,001$. I u grupi gojaznih je nakon insulinoterapije poboljšan beta – ćelijski sekretorni kapacitet u odnosu na početak istraživanja ($54,8 \pm 8,55$ vs $96,92 \pm 12,91$ $p < 0,001$) (Tabela 3). U grupi sa normalnom tjelesnom masom, prosječna vrijednost HOMA IR prije insulinoterapije je iznosila $4,87 \pm 0,66$, dok nakon terapije insulinom postoji statistički značajno sniženje ovog parametra, koji je iznosio $2,45 \pm 0,24$ ($p < 0,001$). Ovo ukazuje na postojanje značajnog stepena insulinske rezistencije u ispitivanih pacijenata, kao jednog od značajnih faktora za ispoljavanje sekundarnog terapijskog neuspjeha. I u grupi gojaznih, nakon tromjesečne terapije insulinom, uočava se sniženje IR procijenjeno preko HOMA IR ($7,27 \pm 1,99$ vs $3,38 \pm 0,78$, $p < 0,001$). Prosječna vrijednost HOMA IR, odnosno homeostatskog modela za procjenu insulinske rezistencije, prije terapije je iznosila $7,27 \pm 1,99$ a nakon tromjesečne terapije $3,38 \pm 0,78$ (Tabela 3).

Tabela 3. HOMA i HOMA IR- prije i poslije insulinske terapije

Parametri		A (34)	B (33)
HOMA % beta	prije	39,03±2,19	54,8±8,55
	poslije	83,42±8,41	96,92±12,91
	t-test	P<0,001	P<0,001
HOMA IR	prije	4,87±0,66	7,27±1,99
	poslije	2,45±0,24	3,38±0,78
	t-test	P<0,001	P<0,001

Rezultati prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija ($X \pm SD$); Prag značajnosti $p < 0,05$. Za grupu A- normalna TT- tjelesna težina, monoinsulinska intenzivirana insulinska terapija vs grupa B- povećana TT, kombinovana insulinska terapija plus metformin; (t-test, $p < 0,05$); HOMA% beta- homeostatski model za procjenu insulinske sekrecije; HOMA IR-homeostatski model za procjenu insulinske rezistencije

DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su efekti tromjesečne insulinske terapije na sve posmatrane parametre glikoregulacije, bili zadovoljavajući i približno sličnih vrijednosti, u obje ispitivane grupe. Ono što je od posebnog značaja jeste činjenica da nije bilo značajnih razlika u pogledu nivoa glikoregulacije između ove dvije grupe, odnosno oba terapijska režima su bili podjednako efikasni. Istraživanja pokazuju da normalizacija glikemije bilo kojom terapijskom metodom može rezultirati oporavkom beta ćelijske funkcije i umanjenoj stepena insulinorezistencije, što je pokazano i u našem istraživanju.^{12,13} Linsdrom navodi podatak da kratkoročna insulinska terapija dovodi do pada nivoa proinsulina u tretiranih tip 2 dijabetesnih pacijenata, skoro do nivoa kontrolnih vrijednosti.¹⁴ Ovaj je podatak od značaja u kontekstu evaluacije efekata insulinske terapije u tip 2 dijabetesnih pacijenata sa SN oralne terapije jer je poznata činjenica da u ovih pacijenata proinsulin može činiti i preko 50% koncentracije insulina.¹⁵ Stoga, hiperglikemija posmatrana ne samo kao posljedica već i kao uzrok destabilizacije metaboličkog statusa u dijabetesu, predstavlja teren pogodan za terapijske intervencije, s ciljem prekidanja začaranog kruga u kome hiperglikemija rađa višu i novu hiperglikemiju.^{16,17} Insulinska terapija u našoj studiji trajala je tri mjeseca. Ovaj period je izabran na osnovu ranije publikovanih rezultata ispitivanja efikasnosti različitih perioda liječenja tip 2 dijabetesnih pacijenata insulinom. Ranija ispitivanja in vitro pokazala su da je čak i samo 20 sati normoglikemije dovoljno za djelimičan oporavak insulinosekretorne funkcije. Ispitivanjem insulinosekretorne funkcije neposredno prije uvođenja insulinske terapije, uočeno je da su svi ispitivani pacijenti pokazivali znake bazalne hiperinsulinemije. U grupi pacijenata s povećanom tjelesnom masom konstatuju se više vrijednosti bazalne insulinemije, u odnosu na grupu pacijenata sa normalnom tjelesnom težinom. Ovakav nalaz povišenih vrijednosti bazalne insulinemije u ambijentu visoke glikemije, su posljedica ili insulinske rezistencije ili povećanih koncentracija biološki manje aktivnih insulinskih prekusora. Nakon tromjesečne insulinske terapije, konstatuje se pad bazalne insulinemije u obje ispitivane grupe. Pad bazalne insulinemije

može biti logična posljedica pada jutarnje glikemije i snižene stimulacije glukozom. Drugo moguće objašnjenje za sniženu bazalnu insulinemiju leži u mogućnosti opadanja nivoa insulinskih prekusora (proinsulina i njegovih produkata) nakon metaboličke stabilizacije, o čemu ima podataka u literaturi. Rezultati naše studije pokazuju da je homeostatski model za procjenu rezidualne beta ćelijske funkcije (HOMA % beta) značajno niži u grupi gojaznih pacijenata, što nam ukazuje na činjenicu da su pacijenti sa povećanom tjelesnom težinom u prosjeku imali bolju insulinosekretornu funkciju. Više studija je pokazalo da je HOMA % beta indeks za procjenu rezidualne beta ćelijske funkcije u sekundarnom terapijskom neuspjehu, prilično dobar pokazatelj insulinske ovisnosti. Druge studije se nisu u potpunosti složile sa ovim stavom uz naglasak mogućnosti djelimičnog oporavka beta ćelijske funkcije uklanjanjem glukozne toksičnosti, što je potvrđeno i u našoj studiji. Kadhem Al. i sar. su ispitivali povezanost između glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i HOMA % beta indeksa u tipu 2 dijabetesa i istakli da je HbA1c dobar prediktor beta-ćelijske funkcije, što je potvrđeno i u našem istraživanju.¹⁸ Iako su oba terapijska režima bila podjednako efikasna u pogledu glikoregulacije, može se reći da je režim terapije sa insulinom i metforminom imao bolju efikasnost na umanjenje insulinske rezistencije, ako se uzme u obzir značajan stepen insulinske rezistencije, koji je postojao u grupi gojaznih. Ako se zna da je nivo postignute glikoregulacije bio na vrlo sličnom nivou, onda se poboljšanje insulinskog odgovora mora pripisati djelovanju metformina a ne isključivo uklanjanju glukozne toksičnosti. Značajno je naglasiti da je i pored postojanja insulinske rezistencije, nakon uključenja insulinske terapije, uspostavljena zadovoljavajuća glikoregulacija, što ide u prilog tome da insulinska rezistencija nije dominantan faktor neregulisane glikemije već da postoje i drugi faktori koji remete glikoregulaciju.

ZAKLJUČAK

Naši rezultati pokazuju da kratkotrajna insulinska terapija i u normalno uhranjenih i u gojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, dovodi do poboljšanja glikoregulacije i do djelimičnog oporavka insulinosekretorne funkcije i umanjenja insulinske rezistencije. Klinički značaj insulinske rezistencije nije tako veliki kako se vjeruje, tako da njeno prisustvo nije argument koji se može koristiti protiv upotrebe insulina i u gojaznih osoba. Mnogi autori su pokazali je insulinska rezistencija i u tip 2 dijabetesa dobrim dijelom sekundarna, odnosno, posljedica je djelovanja hronične hiperglikemije.

LITERATURA

1. Pitocco D, Valle D, Rossi A, Gentilella R. *Unmet needs among patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure to oral anti-diabetic agents*. J Endocrinol Invest 2008;31(4):371-9.
2. Kabadi UM, Kabadi MU, Weber S, Buboloze F. *Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus: Microvascular Pancreatic isletopathy?* J of Diab. Mell. 2015;21-27.
3. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. *Problem associated with glucose toxicity :roles of hyperglycemia – induced oxidative stress*. World J Gastroenterol.2009;7(15(33) 4137-4142.4.
4. Bretzel RG, Echard M, Wolfgang I et al. *Initiating Therapy in type 2 diabetic Patients Falling on Oral Hypoglycemic Agents Diabetes Care*. 2009;32(2):S260-S265.
5. Vinik A. *Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy*. Clin Ther. 2007;29:1236-53

6. Kathleen AP, Reisman T. *Interventions to preserve beta – cell function in the menagmentand prevention of type 2 diabetes*. Curr Diab Rep. 2013;13(2)252-260.
7. Edmond AR, Wallace C, Sharleen I. *Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004; 27: 1028– 1032.
8. Chen S, WuTE,Tjin- hing, et al. *Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta- cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy*. Diabetes Care.2008;31:1927-32.
9. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Diabetes mellitus. Beograd. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije;2012.
10. Maučević-Katanec D. *Dijagnoza metaboličke insulinske rezistencije*. Medicus 2004;13(2): 91-94.
11. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes Care 2004; 27(6):1487-95.
12. McIntosh B, Chris C, Singh S, Dolovich L, Houlden R. *Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulphonylurea:a systematic review and mixed-treatment comparison meta – analysis*. Open Medicine 2012;6(2). 22-17.
13. Ling Z-C, Hong-Lie C, Ostenson C-G, Efendic S, Khan A. *Hyperglycemia contributes to impaired insulin response in GK rat islets*. Diabetes 2001.(Supp.1): S108-S112.
14. Andrews WJ, Vasquez B, Klimes, et al. *Insulin therapy in obese, non insulin dependent diabetes induced improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal*. Diabetes 1984;33:634-642.
15. Campos C. *Chronic hyperglycemia and glucose toxicity:pathology and clinical sequel*. Postgraduate Medicine 2012;124(6).
16. Brereton MF, Iberl M, Shimomura K, Zhang Q, Adriaenssens AE, Proks P, et al. *Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose*. Nat Commun. 2014;5:4639.
17. Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. *Pancreatic beta cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy*. Cell Metab. 2014;19:872–82.
18. Kadhem Al-Hakeim, Abdulzahara MS. *Correlation between glycated hemoglobin and homa indices in type 2 diabetes: prediction of beta-cell function from glucated hemoglobin*. J Med Biochem 2014;33:1-9.

PARAMETRI VARIJABILNOSTI GLIKEMIJE MJERENI UREĐAJEM ZA KONTINUIRANO PRAĆENJE GLIKEMIJE I ODNOS SA HbA1c KOD DJECE I MLADIH NA INTENZIVIRANOM REŽIMU INSULINSKE TERAPIJE

Gordana Bukara-Radujković

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

Klinika za dječije bolesti Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod/Cilj. Profesionalni sistem kontinuiranog monitoringa glikemije, *iPro®2* (Medtronic), je dizajniran za nošenje u kombinaciji sa glukoznim senzorom, čija elektroda je insertovana u potkožno tkivo, do sedam dana, bez uvida u trenutni nivo glikemije. Nakon očitavanja podataka sa *iPro®2* uređaja dobija se realna slika kretanja glikemije tokom perioda nošenja uređaja.

Cilj rada je da se retroaktivno ispita koliko je vrijeme provedeno u ciljnim opsezima glukoze ($3,9 \text{ mmol/L} - 10,0 \text{ mmol/L}$), koeficijent varijacije CV, GMI i AUC ispod limita utiče na vrijednost HbA1c i koji od ovih prediktora je u najvećoj korelaciji sa vrijednostima HbA1c dobijenim standardnim laboratorijskim ispitivanjem.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 24 ispitanika (14 djevojčica) uzrasta od 5 do 18 godina, prosječne starosti $12 \pm 3,3$ godina, u periodu jun-decembar 2016. godine na Klinici za dječije bolesti, Univerzitetski Klinički Centar, Banja Luka. Ispitanici su bili na intenziviranom režimu inzulinske terapije. Laboratorijski je izmjeren glikozilirani hemoglobin (HbA1c) na početku ispitivanja, i nakon tri mjeseca kako bi se utvrdio efekat nošenja profesionalnog *iPro®2* na metaboličku kontrolu. Originalno istraživanje je pokazalo, da nošenje uređaja za profesionalni kontinuirani monitoring glukoze je uticalo na smanjenje klinički mjenog HbA1c. Sada ćemo retroaktivno ispitati koji od parametara (Time In Range – TIR, Koeficijent varijacije – CV, Glucose Menangement Indicator – GMI (ranije nazivani procijenjeni HbA1c) i AUC ispod limita – odnosno parametar koji opisuje dužinu i trajanje hipoglikemijske epizode) najviše je uticao na smanjenje HbA1c. Pored metoda deskriptivne statističke analize korišteni su i korelacioni faktori između varijabli i njihovu značajnost po parametrima, a postavljen je model linearne regresije, da se ispita koji od faktora ima najviše značajnosti.

Rezultati. Početni HbA1c bio je $7,78 \pm 1,17\%$ (min: 5,5%; max: 10%). Nakon tri mjeseca HbA1c pokazao je statistički značajno sniženje na $7,34\% \pm 0,84\%$ (min: 5,60%; max: 8,90%). Korelacioni koeficijenti pokazali su da na HbA1c utiče najviše TIR ($-0,711$, $p < 0,01$). Dijeljenjem ispitanika prema grupama uvidjeli smo da u grupi sa CV < 36%, na vrijednost laboratorijski mjenog HbA1c najviše utiče parametar AUC ispod limita od $3,9 \text{ mmol/L}$ ($R=0,908$, $F=23,608$, $p < 0,01$).

Zaključak. Rezultati dobijeni ovom retrospektivnom analizom uzoraka iz originalnog istraživanja su pokazali da uređaji za kontinuirani monitoring glikemije nesumnjivo predstavljaju budućnost terapije dijabetesa i dovode do smanjenja HbA1c kod pacijenata koji ih koriste. Međutim, podatke dobijene ovim uređajima ne možemo posmatrati zasebno nego kao cjelinu, jer samo sagledavanjem njihovih međusobnih odnosa možemo dobiti potpunu sliku metaboličke kontrole.

ABSTRACT

Introduction/Aim. The professional continuous glucose monitoring system, iPro®2 (Medtronic), is designed for use with a glucose sensor whose electrode is inserted into the subcutaneous tissue for up to seven days, and patients cannot see current values or trends in real time. After the data is transferred from the iPro®2 device, the researcher gets a true picture and trends of glycemic variability during the period of use of the device.

The aim of this study was to retroactively examine how much time in range (3,9 mmol/L – 10 mmol/L), the coefficient of variability (CV), GMI and AUC below limit affects the value of HbA1c and which of these predictors is most correlated with the values of HbA1c obtained by standard laboratory testing.

Methods. The study was conducted between 24 patients (14 girls), aged 5 to 18 years, on average 12 ± 3.3 years, in the period June - December 2016 at the Children's Hospital of the University Clinical Center in Banja Luka. A laboratory test of HbA1c was performed at the beginning of the study and three months later to determine the effect of wearing an iPro®2 device on metabolic control. This paper retroactively analyze data and variables, which became significant in past years as the most important one, in order to determine good metabolic control. The original study showed that wearing a continuous glucose monitoring device affected laboratory-measured HbA1c, and we have now retroactively examined which of the parameters (Time in range – TIR, Coefficient of variability - CV, Glucose measurement indicator - GMI (Previously known as estimated HbA1c) and AUC below the limit - a variable describing the length and duration of the hypoglycaemic episode) had the most significant effect. In addition to the methods of descriptive statistical analysis, correlation factors between variables and their significance by parameters were used, and a linear regression model was set up to examine which of the factors had the most significance.

Results. HbA1c was initially $7.78 \pm 1.17\%$ (min: 5.5%; max: 10%). Three months later, this variable showed a statistically significant decrease to $7.34\% \pm 0.84\%$ (min: 5.60%; max: 8.90%). Correlation coefficients showed that HbA1c is most affected by TIR (-0.711 , $p < 0.01$). Dividing the subjects by groups, we found that in the group with CV $< 36\%$, the value of laboratory-measured HbA1c is most affected by the AUC below limit of $3.9 \text{ mmol} / \text{L}$ ($R = 0.908$, $F = 23.608$, $p < 0.01$).

Conclusion.

The results obtained by this retrospective analysis from the original study showed that continuous glucose monitoring devices undoubtedly represent the future of diabetes therapy and lead to a decrease in HbA1c in patients who use them. However, the data obtained by these devices cannot be viewed separately but as a whole, because only by looking at their mutual relations can we get a complete picture of whether good metabolic control has been achieved.

UVOD

Razvojem tehnologije terapija dijabetes melitus tipa 1 se značajno mijenja, posebno u najmlađoj grupi oboljelih, odnosno grupi djece i adolescenata.¹ Ranije mjerenje glikemije 4 ili više puta dnevno nam je davalo malo podataka, pa smo se oslanjali na HbA1c kao zlatni standard mjerenja i dobre metaboličke kontrole. Pojava novih tehnologija i naročito kontinuiranog monitoringa glikemije (CGM) u kombinaciji sa insulinskom pumpom ali i bez nje, uticala je ne samo na poboljšanje metaboličke kontrole² nego i na promjenu parametara koji opisuju dobru metaboličku kontrolu.

Teško je i procijeniti kada je optimalno vrijeme za uvođenje CGM-a u terapiju naročito u pedijatrijskoj populaciji,³ ali je pokazano da adherencija i prihvatanje uređaja značajno utiču na poboljšanje glikemijske kontrole ukoliko se što ranije uvedu kao standard u terapijskim uslovima. U našem ispitivanju uzeli smo ispitanike sa trajanjem dijabetesa duže od godinu dana (da se izbjegne efekat remisije) kao odlučujući faktor za ulazak u ispitivanje, jer smo htjeli da vidimo kako osobe koje ranije nisu imale CGM reaguju na saznanja dobijena na osnovu ovog uređaja. Ispitivanja koja su ispitivala ulogu CGMa kod osoba na intenziviranom režimu inzulinske terapije (IRIT) pokazala su da dolazi do smanjenja hipoglikemijskih epizoda^{4,5} ili ukupnog HbA1c. Studija Garg-a⁶ na 17.731 odraslih pacijenata sa tipom 1 dijabetesa je pokazala da korišćenje CGM-a sa ili bez insulinske pumpe dovodi do smanjenja HbA1c. Interesantno je da je najznačajnije smanjenje pokazano upravo u grupi pacijenata koja su koristila CGM u kombinaciji sa IRIT, veće nego u kombinaciji sa insulinskom pumpom. Podaci dobijeni ovim vidom mjerenja dokazano mogu pomoći kako doktorima tako i pacijentima u optimizaciji terapije i smanjenju glikemijske varijabilnosti koja ostaje i dalje glavni uzrok mikro i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa tip 1.

Veliki broj podataka dobijenih pomoću CGM-a mogu dovesti do zabune kako kliničara, tako i samih korisnika istog. Konsenzus o upotrebi CGMa dobru metaboličku kontrolu ne opisuje sa HbA1c, nego se kao parametar dobre kontrole uvodi TIR (Time In Range), odnosno vrijeme provedeno u zadanim granicama od 3,9 – 10,0 mmol/L.⁷ Pored ovog parametra bitni su i parametri koji opisuju glikemijsku varijabilnost (GV) i broj i težinu hipoglikemijskih epizoda (AUC). Dobra metabolička kontrola po novim parametrima je ispunjena ukoliko je TIR veći ili jednak 70%, CV manji od 36%, sa manje od 5% vremena provedenog u hipoglikemiji. Odnos između TIR i HbA1c je ispitivan kroz više različitih istraživanja i većina metaanaliza je pokazala da ukoliko je HbA1c manji ili jednak 7%, TIR bi trebao da bude veći od 70%.⁸ Ukoliko umjesto laboratorijski mjerenog HbA1c želimo da koristimo neki drugi parametar i da naročito malu djecu ne izlažemo dodatnim ubodima, potrebo je da pratimo i GMI – Glucose management Indicator, ranije nazivan procjenjeni HbA1c. On se izračunava na osnovu matematičke formule, a u obzir uzima srednju vrijednost svih mjerenja senzorom tokom perioda nošenja uređaja.⁹

Uređaj iPro2 predstavlja holter tip uređaja, koji pacijenti nose tokom sedam dana, a dobijeni izvještaji upotpunjuju sliku metaboličke kontrole u ovom periodu. Senzor mjeri glikemiju iz intersticijuma potkožnog tkiva na svakih 30 sekundi, a srednja vrijednost svih mjerenja tokom 5 minuta se pohranjuje u uređaj do njegovog očitavanja. Očitavanje se vrši putem softvera CareLink iPro2, a dobijeni izvještaji pored slikovitog prikaza metaboličke kontrole, daju i statističku obradu podataka dobijenih putem ovog vida mjerenja.

Naše originalno istraživanje pokazalo je statistički značajno smanjenje HbA1c nakon tri mjeseca nošenja uređaja.¹⁰ Međutim zbog savremenih parametara dobre metabo-

ličke kontrole, retroaktivno smo ispitali koliko su na to smanjenje uticali GMI, TIR, CV i AUC i da li postoji statistički značajna korelacija između ovih varijabli.

METODE

Ispitivanje je obuhvatilo 24 djece sa tipom 1 dijabetesa (10 dječaka i 14 djevojčica), uzrasta od 5 do 18 godina (prosječno 12.0 ± 3.3) sa prosječnim trajanjem dijabetesa od 2.5 godine. Svi ispitanici su koristili brzodjelujući bolusni insulin prije obroka i dugodjelujući bazalni insulin jednom dnevno, odnosno bili su na terapiji višednevnim injekcijama insulina. Kriterijum za uključenje u ispitivanje je bila dužina trajanja dijabetesa veća od 1 godinu.

Ispitanicima i njihovim zakonskim starateljima je predložen protokol ispitivanja, odnosno objašnjenje su karakteristike uređaja iPro2, a od njih se zahtijevala da pomenuti uređaj nose u tri navrata tokom tri mjeseca, odnosno jednom mjesečno. Očitavanja uređaja su vršena u prisustvu zdravstvenih radnika koji je sa ispitanikom prolazio kritične tačke na grafikonima i nastojao da objasni uzroke nastalih eventualnih neželjenih događaja.

Mjerenje HbA1c se radilo u laboratoriji UKC Banja Luka na početku ispitivanja i nakon tri mjeseca. Tokom tri mjeseca u tri navrata se nosio uređaj. Svaki ispitanik je u prosjeku pod kontinuiranim monitoringom glikemije proveo $8.950,63 \pm 876,09$ minuta po jednom snimanju. Nedostatak ovog istraživanja, što se kasnije pokazalo prilikom obrade rezultata, je relativno mali uzorak, ali i kratko vrijeme provedeno pod CGM-om. Iako je prema konsenzusu dovoljno 14 dana za donošenje zaključaka, u tri mjeseca to je predstavljala samo 20,72% vremena.

Kao granicu TIR-a postavljene su vrijednosti od 3.9 mmol/L do 10.0 mmol/L. Dobijene vrijednosti za svakog ispitanika posebno tokom perioda nošenja uređaja su prikazivane kroz careLink iPro2 izvještaje i kao takve su se dalje statistički analizirale.

Vrijednost CV se računala po matematičkoj formuli nakon dobijenih izvještaja za svakog ispitanika posebno. Formula predstavlja odnos standardne devijacije svih mjerenja sa senzora sa srednjom vrijednošću svih mjerenja sa senzora izaženom u procentima. Za potrebe ovog rada CV ispod 36% se smatrao dobrim za pedijatrijsku populaciju.¹¹

Vrijednost AUC ispod limita je opisni parametar hipoglikemijskih epizoda. Predstavlja odnos između dužine trajanja hipoglikemijske epizode i svih vrijednosti mjerenih u tom periodu (svih vrijednosti ispod 3,9 mmol/L do 2,2 mmol/L, jer je to najniža vrijednost koju senzor može da izmjeri). Preporuke su da vrijednost AUC ispod limita bude što bliža 0.

Vrijednost GMI se dobijao iz izvještaja pomoću matematičke formule opisane u uputstvu za upotrebu uređaja.

STATISTIČKA ANALIZA

Varijable su ispitivane kroz svako ispitivanje pojedninačno, ali i kao srednje vrijednosti svih ispitivanja. Sve ispitivane varijable od značaja su numeričke.

Početni HbA1c bio je $7,78 \pm 1,17\%$ (min: 5,5%; max: 10%). Nakon tri meseca HbA1c pokazao je statistički značajno sniženje na $7,34\% \pm 0,84\%$ (min: 5,60%; max: 8,90%) ($\Delta M = 0.45$, $t = 2.67$; $P_{\text{bonf}} = 0.041$).

Kao referentne vrijednosti za ispitivanje uzete su prosječne vrijednosti za sva snižavanja.

Tabela 1. Srednja vrijednost, Standardna greška (SE), Standardna devijacija (SD) i 95%CI sva četiri parametra

	TIR ($\geq 70\%$)	CV (%)	AUC ($< 3,9 \text{ mmol/L}$)	GMI (%)
Srednja vrijednost	54,65	39,95	0,05	7,49
Standardna greška	3,18	1,63	0,01	0,21
Standardna devijacija	15,59	8,00	0,05	1,02
95% CI	48,07 – 61,23	36,57 – 43,33	0,23 – 0,72	7,06 – 7,92

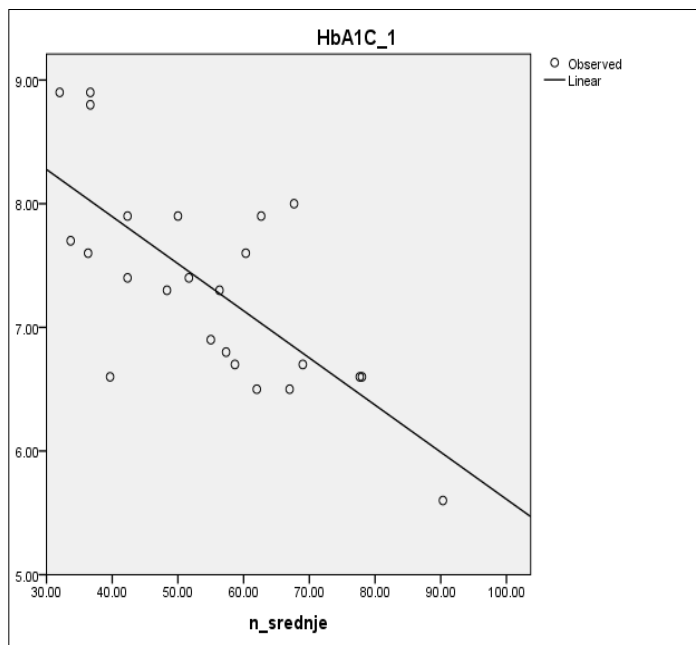
Iz tabele 1. vidi se da nijedan od parametara nije u preporučenim vrijednostima, što se slaže sa vrijednostima laboratorijski mjerenog HbA1c koji je u prosjeku $7,34\% \pm 0,84\%$. Srednja vrijednost GMI od $7,49\% \pm 1,02\%$ je veća u odnosu na laboratorijski mjeren HbA1c za više od 2% (0,15). TIR od 54,65% ne ispunjava zahtjev i manji je od 70%, što se može prepisati nedovoljno dugom periodu nošenja uređaja. Znak da je varijabilnost kroz ovaj period bila velika potvrđuje vrijednosti CV od 39,95. Dobijena varijabilnost je mogla biti na račun hipoglikemija, jer je vrijednost AUC-a od 0,05 visoka i sugerise da je bilo hipoglikemijskih epizoda, što nam potvrđuje standardna devijaciji koja za ovu varijablu iznosi isto 0,05.¹²

Pearson-ova korelacija svakog od parametara sa HbA1c pokazuje da on statistički značajno korelira sa TIR i GMI, i to negativno sa TIR a pozitivno sa GMI. Ovo nam ukazuje na činjenicu da što je vrijeme provedeno u ciljnom opsegu veće, HbA1c je manji i obrnuto. Korelacija sa GMI je pozitivna, međutim razlika u srednjoj vrijednosti mjerenja između ova dva parametra se može objasniti niskim vremenom provedenim pod CGM-om u toku perioda ispitivanja. Zanimljivo je da parametri kao što su CV i AUC ispod limita ne pokazuju statistički značajnu korelaciju sa HbA1c niti sa GMI, međutim CV na nivou $p < 0.05$ korelira sa TIR i to negativno, a AUC korelira sa CV pozitivno. Mali uzorak, koji je kao što je već rečeno nedostatak ovog istraživanja, je vjerovatno uslovio ovakav raspored korelacije, ali čak i sa tako malim uzorkom vidimo da statistička značajnost među varijablama postoji i da su one uslovljene jedna drugom.

Tabela 2. Pearsonov koeficijent korelacije svakog od parametara sa HbA1c i međusobno

	HbA1c	TIR	CV	AUC	GMI
HbA1c Pearson koeficijent	1	-0.711	-0.097	-0.329	0.735
p vrijednost		$p < 0.01$	$p = 0.650$	$p = 0.116$	$p < 0.01$
TIR Pearson koeficijent	-0.711	1	-0.411	-0.09	-0.869
p vrijednost	$p < 0.01$		$p < 0.05$	$p = 0.675$	$p < 0.01$
CV Pearson koeficijent	-0.097	-0.411	1	0.698	0.059
p vrijednost	$p = 0.650$	$p < 0.05$		$p < 0.01$	$p = 0.785$
AUC Pearson koeficijent	-0.329	-0.09	0.698	1	-0.355
p vrijednost	$p = 0.116$	$p = 0.675$	$p < 0.01$		$p = 0.089$
GMI Pearson koeficijent	0.735	-0.869	0.059	-0.355	1
p vrijednost	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p = 0.785$	$p = 0.089$	

Linearni regresijski model je postavljen gdje je kao nezavisna varijabla uzeta HbA1c mjerena laboratorijski na kraju ispitivanja, a zavisne TIR, CV i AUC da vidimo kako ove varijable utiču na HbA1c. Dobijena je R vrijednost $R=0.839$ ($R^2 = 0.703$), što znači da 83.90% regresije HbA1c zavisi od ove tri varijable. Ukoliko razrađujemo koja od ovih varijabli najviše utiče na regresiju dobićemo rezultate da jedino statistički značajan uticaj ima varijabla TIR ($t=-6.151$, $p<0.01$). Ostale varijable ne pokazuju statistički značajan uticaj.



Grafikon 1. Grafički prikaz postavljenog linearnog modela zavisnosti HbA1c i TIR-a

Statistički smo uzorak podijelili u dvije grupe, prema CV. Prva grupa u kojoj je $CV \leq 36\%$ je brojala $n=7$ ispitanika (29%), a druga grupa u kojoj je $CV \geq 36\%$ $n=17$ (71%). U prvoj grupi je uočena značajna statistička korelacija HbA1c sa AUC ispod limita (Pearson korelacioni faktor -0.908 , $p<0.01$). Praktično ovo znači da ako je CV ispod 36%, na laboratorijski mjerena HbA1c najviše utiče dužina i trajanje hipoglikemijske epizode, odnosno AUC ispod limita. Iako ni ova grupa nije postizala rezultate koji su prihvatljivi po konsenzusu, odnosno HbA1c (7.33 ± 1.11), regresija u ovoj grupi je pokazala da je AUC ispod limita odlučujući faktor raspršivanja HbA1c ($R=0.908$, $F=23.608$, $p<0.01$). U grupi u kojoj je CV bio veći od 36%, HbA1c je bio 7.71 ± 0.97 . Ovdje je najveću korelaciju sa HbA1c pokazao parametar TIR (Pearsonov koeficijent -0.772 , $p<0.01$). Ovo je u skladu sa nalazima ukupnog uzorka.

ZAKLJUČAK

Iako je originalno istraživanje u tom trenutku dalo statistički značajno smanjenje HbA1c, na koje je nesumnjivo uticalo nošenje uređaja za kontinuirani monitoring, ova retrospektivna analiza je pokazala da na vrijednost HbA1c je najviše uticao TIR, u cijeloj gru-

pi. Teško je, naročito u pedijatrijskoj populaciji postići konsenzusom predložene vrijednosti TIR-a od 70%, a naročito na uređajima koji ne prikazuju vrijednosti u realnom vremenu već su holter tip uređaja. Ovom analizom smo uvidjeli da je TIR taj koji je odgovoran za vrijednost laboratorijski mjenog HbA1c. Ono što je interesantno su odnosi između ostalih parametara analize, odnosno CV i AUC. Vidjeli smo da je u grupi u kojoj je CV ispod 36%, na HbA1c uticao najviše AUC. To nas navodi na zaključak da ako je CV dobar, moramo obratiti pažnju na hipoglikemijske epizode, jer one najviše utiču na HbA1c u ovoj grupi.¹³

Nošenje uređaja za kontinuirani monitoring glukoze, bilo kog tipa, je nesumnjivo budućnost, ali i kod pacijenata koji ih stalno nose moramo analizirati sve parametre dobijene sa ovih uređaja TIR, CV i AUC, a pored njih naravno i zlatni standard HbA1c, kako bismo uvidjeli da je zaista dobra metabolička kontrola postignuta, i da nije prosto ostvarena na račun neželjenih hipoglikemijskih epizoda, naročito u pedijatrijskoj populaciji.

LITERATURA

1. Garg SK. *The Future of Glucose Monitoring. Diabetes Technol Ther.* 2016; 18 (2): S2 iv-2.
2. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. *Glycemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring comparing with self-monitoring of blood glucose: a meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient data.* BMJ 2011; 343: d3805.
3. Lawson MJ, Verbeeten KC, Courtney JM, Bradley BJ, NcAssea K, Clarson C, Kirsch S, Curtis JR, Mahmud FH, Richardson C, Cooper T, Chan J, Tang K. *Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial.* Clinical Care and Technology 2020; DOI:10.1111/edi.13144
4. Battelino T, Philip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. *Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycaemia in type 1 diabetes.* Diabetes Care 2011; 34(4): 795-800.
5. Foster NC, Miller KM, Tamborlane MV, Bergenstal RM, and Beck RW. *Continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes using insulin injections.* Diabetes Care 2016; 39: e81–2.
6. Garg S. *Role of Continuous Glucose Monitoring in Patients with diabetes using multiple daily insulin injections.* Infusystems USA 2009; 6 (2): 9-14.
7. Battelino T. et al. *Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range Diabetes Care.* 2019 Jun; dc190028.
8. Vigersky R., McMahon C. *The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes.* December 2018. Diabetes Technology & Therapeutics 21(2) DOI:10.1089/dia.2018.0310
9. iPro2 User Guide, Medtronic Inc.
10. Radujkovic Bukara G., Miljković V., Lakić s. *The effects of three-month-long continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections.* VSP.
11. Klemen D., Kevin C., Anze S., Julij S., Natasa B., Tadej B. *Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes.* Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 147, January 2019, Pages 76-80
12. Mannier L., Wojtuszczyński, Mollinari N., Colette C., Renard E., Owens D. *Respective Contributions of Glycemic variability and Mean daily Glucose as predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes: Are they Equivalent?* Diabetes care 2020; 43:821-827
13. Tosci E. et al. *The Relationship between CGM-derived Metric A1C, and Risk of hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes.* Diabetes care 2020 Oct; 43(10):2349-2354

ULOGA LEPTINA U EVALUACIJI NUTRITIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI

THE ROLE OF LEPTIN IN EVALUATION OF NUTRITIONAL STATUS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Ivona Risočić^{1,2}, Vlastimir Vlatković^{1,2}, Snježana Popović-Pejičić^{1,2}, Aleksandra Marković^{1,2}, Gabrijela Malešević^{1,2}

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina
University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

²Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina
Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK

Uvod. Procjena nutritivnog statusa predstavlja važan dio evaluacije stanja hemodijaliznih bolesnika s ciljem unapređenja kvaliteta života i smanjenja morbiditeta. Za sada ne postoji referentan metod za procjenu nutritivnog statusa kod ovih bolesnika. Posljednjih godina su rađena istraživanja o povezanosti leptina sa nutritivnim parametrima, te o njegovoj ulozi u malnutriciji kod bolesnika na hemodijalizi. Cilj rada je bio da se kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi ispituju vrijednosti leptina u zavisnosti od stepena uhranjenosti, te korelacija leptina sa parametrima za procjenu nutritivnog statusa.

Metode. Studija presjeka je obuhvatila 84 bolesnika na hemodijalizi, koji su u zavisnosti od vrijednosti indeksa tjelesne mase bili podjeljeni u četiri grupe: pothranjeni, normalno uhranjeni, prekomjerne tjelesne težine i gojazni. Za procjenu nutritivnog statusa određivani su laboratorijski parametri (leptin, albumin, ukupni kolesterol, kreatinin) i antropometrijska mjerenja (indeksi tjelesnog sastava).

Rezultati. Vrijednosti leptina bile su statistički značajno niže kod pothranjenih (2.02 ± 1.70 vs. 8.62 ± 10.66 vs. 32.99 ± 34.52 vs. 78.02 ± 51.61). Uočene su povišene vrijednosti ukupnog holesterola kod gojaznih. Vrijednosti indeksa masnog tkiva bile su statistički značajno niže kod pothranjenih, a povišene kod gojaznih ispitanika. Leptin je pokazao obrnutu statistički značajnu korelaciju sa indeksom mišićnog tkiva ($r = -0.30$, $p < 0.05$), a direktnu sa indeksom tjelesne mase ($r = 0.68$, $p < 0.001$), ukupnim kolesterolom ($r = 0.426$, $p < 0.001$) i indeksom masnog tkiva ($r = 0.71$, $p < 0.001$).

Zaključak. U ovom istraživanju snižene vrijednosti leptina bile su povezane sa lošijim nutritivnim statusom.

Ključne riječi: leptin, nutritivni status, hemodijaliza

ABSTRACT

Introduction. Evaluation of nutritional status is important part for chronic hemodialysis (HD) patients with the aim of improving quality of life and reducing morbidity. There is currently no single universal test for assessing nutritional status in these patients. It has been reported that leptin is associated with the nutritional parameters and its role in malnutrition in HD patients. The aim of this study was to assess leptin level depending on the nutritional status, correlation between leptin and nutritional parameters.

Methods. The cross-sectional study included 84 patients in chronic HD, who were distributed

in four groups according to BMI: underweight, normal, overweight and obesity. For evaluation nutritional status the following parameters were measured: laboratory (leptin, albumin, total cholesterol, creatinine) and anthropometric measurements (body composition index).

Results. The average level of leptin was significantly lower in malnutrition patients (2.02 ± 1.70 vs. 8.62 ± 10.66 vs. 32.99 ± 34.52 vs. 78.02 ± 51.61). Obese patients had higher levels of total cholesterol. Body composition index were different according nutritional status: fat index was lower in malnutrition and higher in obese. Leptin showed statistically significant inverse correlation with muscle tissue index ($r = -0.30$, $p < 0.05$), direct correlation with BMI ($r = 0.68$, $p < 0.001$), total cholesterol ($r = 0.426$, $p < 0.001$) and fat index ($r = 0.71$, $p < 0.001$).

Conclusion. In this study, low leptin level were associated with poorer nutritional status.

Key words: leptin, nutritional status, hemodialysis

UVOD

Leptin je proteinski hormon, molekulske težine 16 kDa, izgrađen od 167 amino-kiselina, koje su raspoređene u četiri spiralna lanca, a sintetizira se pod dejstvom Ob gena sedmog hromozoma. Naziv leptin potiče od grčke riječi „leptos“ što znači tanak, mršav.^{1,2} Glavno mjesto sinteze leptina su adipociti subkutanog bijelog masnog tkiva. Pored toga, leptin se sintetizira i u: smeđem masnom tkivu, koštanoj srži, placenti, želucu, jajnicima, skeletnim mišićima, hipofizi i jetri.^{2,3-5} Svoje dejstvo leptin ostvaruje preko receptora koji pripadaju citokinskim receptorima i postoje u nekoliko izooblika. Primarna uloga leptina je da učestvuje u regulaciji unosa hrane i potrošnje energije, a ostvaruje se preko receptora u hipotalamusu.^{6,7}

Broj bolesnika oboljelih od terminalne bubrežne insuficijencije, a samim tim i na hemodijalizi je posljednjih godina u stalnom porastu širom svijeta.⁸ Značajnu ulogu u razvoju komorbiditeta i lošeg ishoda kod bolesnika na hemodijalizi ima malnutricija. Uočeno je da se ona javlja prije započinjanja liječenja hemodijalizom, odnosno kada se jačina glomerularne filtracije smanji ispod 55 ml/min/1,73m². Malnutricija se javlja u 23-76 % kod bolesnika na HD i može nastati zbog: anoreksije, primjene restriktivnih dijeta za regulaciju vrijednosti fosfata i kalijuma u serumu, hiperkatabolizma proteina, gubitka proteina tokom dijalize, prisustva postojećih komorbiditeta, infekcija, endokrinih poremećaja koja se javljaju u uremiji i metaboličke acidoze. Neki od ovih pobrojanih uzroka mogu biti posljedica inflamacije.⁹⁻¹¹ Velik dijapazon prevalence objašnjava se primjenom različitih metoda za procjenu stanja uhranjenosti i postojanju različitih faktora koji doprinose njenom nastanku.¹² Za utvrđivanje nutritivnog statusa primjenjuju se antropometrijska mjerenja (određivanje tjelesne visine, težine, indeksa tjelesne mase, debljine kožnih nabora, obima nadlaktice, određivanje indeksa tjelesnog sastava), različiti upitnici o dijetnim navikama, laboratorijski parametri (albumin, prealbumin, ukupni holesterol, kreatinin).^{11,12}

Pretpostavlja se da uremijski toksini kao molekuli srednje težine, inflamacija, leptin, grelin i neuropeptid Y imaju ulogu u nastanku anoreksije, koja dovodi do malnutricije i kaheksije. Postoji teza da bolesnici sa uremijom imaju poremećaj na nivou leptinskih receptora, slično leptinskoj rezistenciji koja se viđa kod gojaznih osoba. Leptin suprimira nivo NPY u hipotalamusu, stimuliše simpatički nevni sistem i hiperinsulinemiju, što dovodi do supresije apetita.^{13,14} Posljednjih godina su rađena istraživanja o povezanosti leptina sa nutritivnim parametrima, te o njegovoj ulozi u malnutriciji kod bolesnika na hemodijalizi.^{15,16}

Cilj rada je bio da se kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi ispituju vrijednosti leptina u zavisnosti od stepena uhranjenosti, te korelacija leptina sa parametrima za procjenu nutritivnog statusa.

MATERIJAL I METODE RADA

Studija presjeka sprovedena je u Internacionalnom dijaliza centru u Laktašima i obuhvatila 84 bolesnika na hroničnom programu hemodijalize (44 muškarca i 40 žena), srednje životne dobi $65,77 \pm 12,06$ godina. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Svi ispitanici su prethodno dali pismenu saglasnost za hemodijalizni tretman, izvođenje laboratorijskih i drugih dijagnostičkih procedura, te dodatnu pismenu saglasnost za određivanje leptina iz krvi. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetskog Kliničkog centra u Banja Luci.

Ispitanici su na osnovu indeksa tjelesne mase (*Body Mass Index*, BMI) bili podjeljeni na četiri podgrupe: pothranjeni ($BMI < 18,99 \text{ kg/m}^2$)- 12 ispitanika, normalno uhranjeni ($BMI 19-24,99 \text{ kg/m}^2$)-34 ispitanika, sa prekomjernom tjelesnom težinom ($BMI 25-29,99 \text{ kg/m}^2$)-27 ispitanika i gojazni ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)- 11 ispitanika.

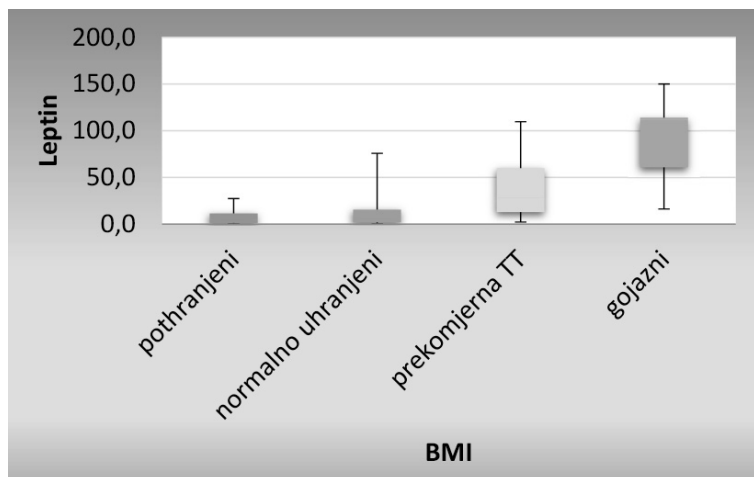
Uzroci terminalne bubrežne insuficijencije bili su: hronični pijelonefritis kod 27,95% bolesnika, dijabetesna nefropatija kod 22,6% bolesnika, ostale bolesti 17,2%, glomerulonefritis kod 14% bolesnika, cistična bolest bubrega kod 11,8% bolesnika, vaskularna bolest bubrega kod 6,45% bolesnika. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici koji su na hemodijalizi manje od tri mjeseca, koji imaju manje od tri tretmana sedmično zbog nepostizanja adekvatne hemodijalize, a zbog uticaja na vrijednosti leptina u krvi iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su terapiji imali kortikosteroide i koji su imali neko od oboljenja štitne žlijezde. Svi ispitanici su bili na hroničnom programu hemodijalize, na aparatima za hemodijalizu sa kontrolisanom ultrafiltracijom uz primjenu *High-flux Cor-Diax* dijalizatora različitih površina. Biohemijske analize krvi rađene su na početku i kraju istraživanja u Konzilijum laboratoriji u Beogradu. Uzorci krvi uzimani su na drugom hemodijaliznom tretmanu, neposredno prije započinjanja tretmana. Kod ispitanika su rađene sljedeće analize iz krvi: leptin, hemoglobin, kreatinin, albumin, ukupni holesterol, transferin, feritin, C reaktivni protein (CRP). Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobijeni su osnovni anamnestički podaci, podaci o komorbiditetima i terapiji koju su bolesnici koristili. Primjenom bioimpedance na aparatu *Body Composition Monitor* (BCM), *Fresenius Medical Care* proizvođača, određivani su indeksi tjelesnog sastava : indeks mišićnog tkiva (LTI) i indeks masnog tkiva (FTI).

Statistička analiza

Rezultati rada su predstavljeni kao aritmetička $\pm$ standardna devijacija (SD). Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korištena je *Spearman*-ova neparametarska korelacija. Za upoređivanje srednjih vrijednosti različitih kvantitativnih obilježja kod istih ispitanika korišteni su *Student-ov t* test i neparametarski *Friedman* test. Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je sljedeći *software*: *IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2010* i *MS Office Excel 2010*.

REZULTATI RADA

Vrijednosti leptina bile su statistički značajno niže kod pothranjenih, grafikon 1. Uočene su povišene vrijednosti ukupnog holesterola kod gojaznih, tabela 1. Vrijednosti indeksa masnog tkiva bile su statistički značajno niže kod pothranjenih, a povišene kod gojaznih ispitanika, tabela 1. Pothranjeni ispitanici imali su niže vrijednosti albumina, kreatinina i ukupnog holesterola u odnosu na ostale tri grupe.



Grafikon 1. Grafički prikaz vrijednosti leptina prema uhranjenosti

Tabela 1. Vrijednosti leptina, nutritivnih parametara, indeksa tjelesnog sastava u zavisnosti od stepena uhranjenosti

Parametar	Pothranjeni	Normalno uhranjeni	Prekomjerna tjelesna težina	Gojazni	Statistička značajnost
Leptin, ng/ml	2.02±1.70	8.62±10.66	32.99±34.52	78.02±51.61	p<0.001
Albumin, g/l	39.09±0.57	40.44±3.44	41.29±3.16	41.98±3.03	nz
Kreatinin, μmol/l	634.71±125.07	698.52±127.14	764.00±139.37	773.90±184.21	nz
CRP, mg/l	17.14±24.43	7.01±6.05	6.96±8.40	7.06±7.73	P<0.05
Feritin, ng/ml	1009.14±447.77	627.02±340.83	543.50±270.19	530.10±401.77	P<0.001
Transferin, g/l	1.34±0.27	1.58±0.40	1.61±0.26	1.55±0.34	nz
Ukupni holesterol, mmol/l	4.2±1.13	4.35±1.04	4.68±1.06	5.21±0.68	nz
LTI, kg/m ²	12.35±2.06	12.16±2.55	12.01±2.98	12.13±4.34	nz
FTI, kg/m ²	4.40±2.00	9.14±2.09	14.80±3.26	20.62±4.83	P<0.001

X- aritmetička sredina, StD- standardna devijacija, CRP-C reaktivni protein, LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva.

Leptin je pokazao obrnutu visoko statistički značajnu korelaciju sa indeksom mišićnog tkiva, a direktnu sa BMI, ukupnim holesterolom, indeksom masnog tkiva, tabela 2.

Tabela 2. Korelacija leptina sa nutritivnim parametrima

Leptin	BMI	Albumin	LTI	FTI	Kreatinin	Ukupni holesterol
R	0.68	0.193	-0.30	0.71	-0.157	0.426
p	<0.001	>0,05	<0.05	<0.001	<0.05	<0.001
N	84	84	84	84	84	84

LTI-indeks mišićnog tkiva, FTI-indeks masnog tkiva,

DISKUSIJA

Leptin pripada molekulima srednje težine, i kao uremijski toksin smatra se da utiče na anoreksiju u hroničnoj bubrežnoj bolesti koja dovodi do malnutricije.^{13,17}

Pothranjeni ispitanici u našem istraživanju imali su snižene vrijednosti leptina. Ovi ispitanici su imali najniže vrijednosti albumina tokom praćenja, ali u okviru preporučenih vrijednosti. Vrijednosti CRP-a i feritina su bile povišene. Vrijednosti lipidnih frakcija su bile u okviru preporučenih. Određivanjem indeksa tjelesnog sastava uočeno je da su ovi ispitanici imali male količine masnog tkiva, uz očuvanu masu mišićnog tkiva. Grupa normalno uhranjenih ispitanika imala je normalne vrijednosti albumina, leptina i ukupnog holesterola, snižene vrijednosti transferina i povišene vrijednosti CRP-a i feritina tokom ispitivanja. Indeksi tjelesnog sastava ukazivali su na očuvane količine mišićnog i masnog tkiva. Grupa ispitanika sa prekomjernom tjelesnom težinom imala je povišene vrijednosti leptina, triglicerida, CRP-a i feritina, normalne vrijednosti albumina i snižene vrijednosti transferina tokom praćenja. Ovi ispitanici imali su veću količinu masnog tkiva. Grupa gojaznih bolesnika imala je povišene vrijednosti leptina, triglicerida, ukupnog holesterola, CRP-a i feritina, normalne vrijednosti albumina i snižene vrijednosti transferina tokom praćenja. Ovi ispitanici imali su povišenu količinu masnog tkiva. Naši rezultati pokazuju da su vrijednosti leptina razlikovale u zavisnosti od stepena uhranjenosti. Poboljšanjem nutritivnog statusa vrijednosti leptina su se povećale.

Rezultati drugih autora pokazali su da su vrijednosti leptina bile snižene kod bolesnika na hemodijalizi sa BMI < 18,5 kg/m² i albuminom < 3,6 g/l.^{15,18,19} *Montazarifar* i saradnici su utvrdili snižene vrijednosti leptina, BMI i albumina.¹⁵ *Kayardi* i saradnici su ispitivali povezanost leptina sa serumskim albuminom i antropometrijskim parametrima koji ukazuju na stanje uhranjenosti. Uočili su da leptin prati promjene BMI i obima nadlaktice, te zaključili da bi leptin mogao ukazivati na malnutriciju.²⁰ *Kara* i saradnici su zaključili da povišene vrijednosti leptina upućuju na dobar nutritivni status kod hemodijaliznih bolesnika.²¹ *Bossola* i saradnici su ispitivali uticaj leptina na kalorijski unos kod hemodijaliznih bolesnika. Njihovi rezultati su pokazali da se vrijednosti leptina nisu razlikovale kod bolesnika sa anoreksijom i bez anoreksije, te su zaključili da bi neki drugi mehanizmi mogli biti odgovorni za anoreksiju u uremiji.¹⁷

Određivanjem korelacije leptina sa parametrima za procjenu nutritivnog statusa je visoko statistički značajna korelacija sa BMI, ukupnim holesterolom, indeksom mišićnog

i masnog tkiva. U našem istraživanju nije utvrđena korelacija leptina sa albuminom, dobi i dužinom liječenja hemodijalizom. Ovakve rezultate nalazimo i kod drugih autora.^{20,22} Međutim pojedini autori su uočili korelaciju leptina sa albuminom.^{17,2,24}

ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju snižene vrijednosti leptina bile su povezane sa lošijim nutritivnim statusom. Leptin je pokazao povezanost sa vrijednostima BMI, ukupnim kolesterolom i indeksima tjelesnog sastava.

LITERATURA:

1. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros C. Narrative review: the role of leptin in human physiology:emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152(2):93-100. doi:10.1059/0003-4819-152-2-201001190-0000
2. Friedman J. Leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014; 223:1-8. doi. 10.1530/JOE-14-0405
3. Park HY, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1):24-26. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
4. Bado A, Levasseur S, Attouf S i sur. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790-3.
5. Señaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X i sur. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinol* 1997;138:4501-4.
6. Duan J, Choi YH, Hartzell D, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. Effects of subcutaneous leptin injections on hypothalamic gene profiles in lean and ob/ob mice. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2624-33.
7. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008 ;18:158-68.
8. Vojvodić V. Risović I. Dijagnostičke metode u bolestima bubrega: Epidemiologija bolesti bubrega i značaj dijagnostike bolesti bubrega. 1st ed. Vlatković V. Stojimirović B, editors. Banja Luka-Beograd:Medicinski fakultet Banja Luka, 2015: p11-29.
9. Nitta K, Tsuchiya. Recent advances in the pathophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Ren Replacm Ther* 2016; 2:1-12. doi: 10.1186/s41100-016-0015-5
10. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013 23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
11. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–62. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
12. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition dialysis patients. *Semin Dial.* 2012;25(4):423-27. doi: 10.1111/j1525-139x.2012.01097.
13. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a realtionship. *J Ren Nutr* 2008; 18 (4): 332-7.
14. Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept* 2012, Article ID 287457, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/287457
15. Montazerifar F, Karajibani M, Hassanpour Z, Pourmofatteh. Study of serum levels of leptin, C-

- reactive protein and nutritional status in hemodialysis patients. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17 (8): e26880.
16. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z et al. Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr J* 2011; 10: 68-78
 17. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: An update. *Kidney Int* 2006;70:417-22.
 18. Espahdodi F, Khoddad T, Esmacili L. Evaluation of malnutrition and its association with biochemical parameters in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis using subjective Global Assessment. *Nephro Urol Mon* 2014;6(3):e16385. doi:10.5812/numonthly.16385
 19. Sahin R, Uyanik F, Inanc N, Erdem O. Serum cink, plasma ghrelin, leptin levels, selected biochemical parameters and nutritional status in malnourished hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 2009; 127(3):191-9.
 20. Kayardi M, Icagasinglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patient with CRF. *Saudi Med J*. 2006;27:477–81
 21. Kara E, Ahbap E, Sahutoglu T, Sakaci T, Basturk T, Koc Y et al. Elevated serum leptin levels are associated with good nutritional status in non-obese chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2015;83(3):147–153.
 22. Kaur S, Singh NP, Jin AK, Thakur A. Serum C-reactive protein and leptin for assessment of nutritional status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2012; 22(6): 419–23. doi: 10.4103/0971-4065.106032
 23. Yilmaz A, Kayardi M, Icogasioglu S, Candan F, Nur N, Gültekin F. Relationship between serum leptin levels and body composition and markers of malnutrition in nondiabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *J Chin Med Assoc*. 2005;68:566–70
 24. Ahamadi F, Bososrgmehr R, Razeghi E. Relationship between serum leptin level and laboratory and anthropometric indices of malnutrition in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2008;18 (3): 105-11.

ZNAČAJ ORALNE KOMBINOVANE HORMONSKE TERAPIJE NA KLINIČKI TOK FIBROCISTIČNE DISPLAZIJE DOJKI

Milena Brkić¹, Aleksandra Marković^{1,2}, Bojana Carić^{1,2}, Gabrijela Malešević^{1,2}, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Klinika za unutrašnje bolesti, Centar za dijabetes sa endokrinologijom, Univerzitetski Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Prevalenca fibrocistične displazije dojki (FBD) u opštoj populaciji je od 13,5 do 42%, najčešće u reproduktivnoj dobi žene. Određeni hormonski faktori potiču funkciju, procjenu i liječenje ove bolesti. Vjeruje se da ključnu ulogu u nastanku bolesti ima disbalans polnih hormona tokom luteinske faze.

Cilj: Utvrditi da li korigovanje hormonskog disbalansa u luteinskoj fazi ciklusa primjenom kombinovane terapije estro-progasteganima može pozitivno da utiče na tok bolesti.

Metode: Pedeset žena sa FDD je bilo uključeno u studiju i 40 kontrolnih žena. Informacije o predmenstrualnom sindromu (mastalgiji, mastodiniji) dobijeni su upitnikom. Svim ženama je provjerena koncentracija estrogena i progesterona 21. i 24. dana menstrucionog ciklusa prije i tokom 6-og mjeseca korišćenja oralne terapije estro-progasteganima. Ultrazvukom je izmjerena veličina i broj cista prije i tokom terapije. Za statistiku su korišteni T-test, X2-test, McNemar-ov test, Wilcoxon-ov test i Friedman-ov test.

Rezultati: Zabilježen je pad odnosa E2 / P tokom terapije u odnosu na tretman prije liječenja ($p < 0,01$) i smanjenje nivoa estrogena 24. dana tokom terapije u odnosu na isti dan prije terapije ($p = 0,164$). Zabilježena statistički značajna redukcija broja i veličine cista ($p < 0,001$) i ublaženje predmenstrualnih tegoba, mastalgije i mastodinije za 45%.

Zaključak: Korigovanjem hormonskog disbalansa uočen je pozitivan uticaj niske doze oralnog estrogen-progestagena na subjektivni i objektivni klinički tok fibrocistične bolesti dojki.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of fibrocystic breast dysplasia (FBD) in general population rates from 13.5 to 42%, most often in women of reproductive age. Certain hormonal factors stimulate the function, assessment and treatment of the disease. A sex hormone imbalance during the luteal phase is believed to play a key role in the development of the disease.

Aim: To determine whether the correction of hormonal imbalance in the luteal phase of the cycle by using combination therapy with estro-progestogen can have a positive effect on the course of the disease.

Methods: The study included 50 women with diagnosed FDD and 40 control women. Information on premenstrual syndrome (mastalgia, mastodynia) was obtained through a questionnaire. All women had their estrogen and progesterone levels checked on the 21st and 24th day of the menstrual cycle before and during the 6th month of using estro-progestogen oral therapy. The size and number of cysts before and during the therapy were measured by ultrasound. T-test, X2-test, McNemar's test, Wilcoxon's test and Friedman's test were used for statistics.

Results: There was a decrease in the E2 / P ratio during the therapy compared to pre-treat-

ment ($p < 0,01$) as well as a decrease in estrogen levels on the 24th day of the therapy compared to the same day before the therapy ($p = 0.164$). There was a statistically significant reduction in the number and size of cysts ($p < 0,001$) and alleviation of premenstrual disorders, mastalgia and mastodynia by 45%.

Conclusion: By correcting the hormonal imbalance, a positive effect of a low dose of oral estrogen-progestogen was recognized on the subjective and objective clinical course of fibrocystic breast disease.

UVOD:

Fibrocistična bolest je vrlo česta pojava u žena reproduktivne dobi sa prevalencom u opštoj populaciji od 13,5 - 42%.^{1,4} Etiologija nije u potpunosti jasna, iako je poznato da je vezan uz nivo hormona, jer se stanje obično povuče nakon menopauze, a simptomi su pojačani u korelaciji sa menstrualnim ciklusom. Vjeruje se da ključnu ulogu u nastanku fibrocistične bolesti dojke ima disbalans između visoke koncentracije estradiola i niske koncentracije progesterona u sredini luteinske faze.² S druge strane, u literaturi ima podataka o nepostojanju korelacije između koncentracije estradiola sa benignom bolešću dojki.³ Postoji dokazana povezanost ove bolesti sa upotrebom kofeina, teofilina, teobromina, cigareta koji doprinose razvoju vezivnog tkiva i formiranju tečnosti u cistama.⁴

Dakle, ograničenje proizvoda koji sadrže metilksantine (kafa, čokolada, kakao, čaj, kola) može značajno smanjiti pojavu bola i napetosti u dojka^{5,6,7,8} i to je, vjerovatno, povezano sa povećanjem estrogena u plazmi.^{9,10}

Osim toga, bogata, masna hrana, kao i alkohol, mogu uticati na hepatički klirens estrogena organizmu.^{10,11}

Ciste dojke se na ultrazvuku vide kao dobro izražene, okrugle ili ovalne, anehogene strukture sa tankim zidom. One mogu biti pojedinačne ili multiple. Tokom lutealne faze, najistaknutiji promjene su od 21. dana - 24. dana, te i minimalne detekcije u koncentraciji estradiola i progesterona ovih dana mogu uticati na pojavu i klinički tok FDD.

METODE:

Istraživanje je obuhvatilo 50 ispitanica reproduktivne dobi, sa normalnim indeksom tjelesne mase, ultrazvučno detektovanim cističnim promjenama do 1 cm i 40 zdravih žena sa uparenim antropometrijskim karakteristikama sa urednim ultrazvučnim nalazom na dojka¹², bez subjektivnih tegoba. Istraživanje je obavljeno u Centru za dijabetes sa endokrinologijom Univerzitetskog Kliničkog centra u Banja Luci. Analiza krvi za luteinizirajući hormon (LH), folikulo-stimulirajući hormon (FSH), estradiol (E2), prolaktin (PRL) dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), slobodni testosteron (T), androstendion, slobodni tiroksin (fT4), tireostimulacijski hormon (TSH) uzeti su u 8 sati ujutro 2. dana ciklusa.

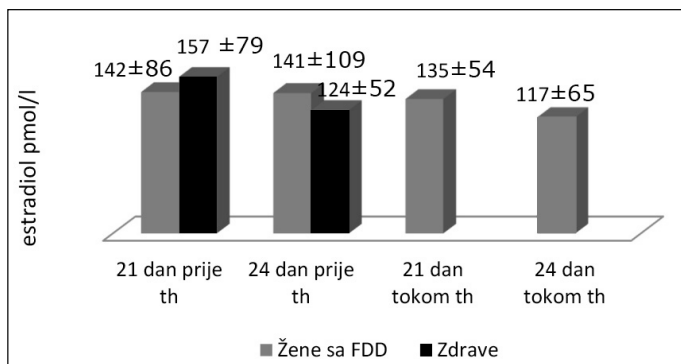
U cilju ispitivanja etiologije u istih su testirane hormonske analize (estradiol, progesteron i prolaktin) 21. i 24. dana menstrualnog ciklusa prije i tokom 6-og mjeseca korišćenja kombinovane terapije niskim dozama estrogen-progestagena (ethinylestradiol 0,02 mg i drospirenone 3 mg).

Iz studije su isključene trudnice, žene sa svježim promjenama na koži ili zabilježenoj alergijskom reakcijom na neki od hormonskih estrogen - progesteronskih preparata kao i one sa apsolutnim i relativnim kontraindikacijama za terapiju estrogenima. Upitni-

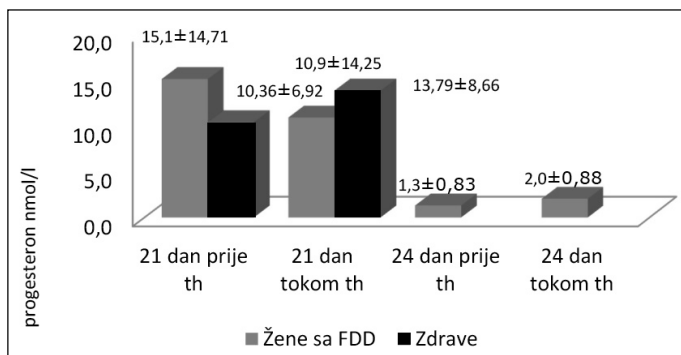
kom su dobijeni podaci o predmenstrualnom sindromu (promjene raspoloženja, pad koncentracije, bolove u grudima, nadutost, grčevi i dr.). Pacijentkinje nisu koristele cigarete, kofein i masnu hranu.

REZULTATI:

Kod zdrave grupe ispitanica bez FDD, za razliku od žena sa FDD, nađen je statistički značajan pad estradiola od 21. do 24. dana (157.58 ± 79.39 pmol/L prema 124.89 ± 52.34 pmol/L) ($p = 0.010$). Tokom terapije žene sa FDD imale su statistički značajno sniženje koncentracije estradiola 24. dana u odnosu na 21. dan menstrualnog ciklusa ($p < 0.001$) (Grafikon 1.) Vrijednost progesterona je u kontrolnoj grupi ispitanica 24. dana bila veća u odnosu na grupu žena sa FDD ($13,79 \pm 8,66$ nmol/L prema $10,87 \pm 14,25$ nmol/L), ($p < 0,001$). Zabilježena je statistički značajna razlika u koncentraciji progesterona mjerene 24. dana prije i tokom terapije ($p < 0,001$) kod žena koje su koristile oralnu terapiju estro-progestagenom (Grafikon 2). Pacijentkinje su imale anovulatorne cikluse.

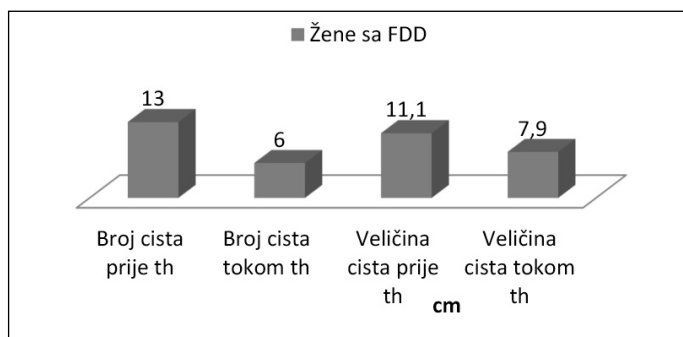


Grafikon 1. Koncentracija estradiola prije i tokom terapije tokom lutealne faze



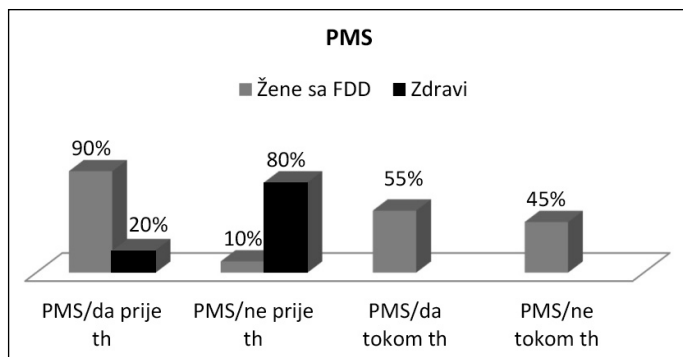
Grafikon 2. Koncentracija progesterona prije i tokom terapije tokom lutealne faze

Prosječan broj cista i veličina cista tokom terapije statistički je značajno redukovana u odnosu na prosječan broj prije terapije ($p < 0,05$) (graf. 3).



Grafikon 3. Prosječan broj i veličina cista prije i tokom terapije

Anketirajući ispitanice o prisustvu predmenstruacionog sindroma uočeno je da vrlo visok procenta žena imao ispoljen ovaj sindrom za razliku od zdravih, kontrolnih žena. Tokom terapije uočeno je poboljšanje objektivnih i subjektivnih tegoba do 45% što se može uočiti na grafikonu 4.



Grafikon 4. Učestalost PMS prije i tokom terapije

DISKUSIJA

Fibrocistična displazija dojki najčešća je benigna bolesti dojke koja se dijagnostikuje u veoma velikog broja žena širom svijeta. Benigna bolest dojke krovni je pojam za razne nemaligne lezije, poput cista i fibroadenoma, trauma, mastalgije i iscjedka iz bradavica.² Benigne ciste su tipično pokretne unutar žljezdanog tkiva dojke i imaju teksturu nalik gumi. Većina pacijenata ima višestruke ciste nakon daljnje kliničke i dijagnostičke procjene. Cistične promjene proizlaze iz lobularne jedinice terminalnog kanala (TDLU). Zbog širenja eferentnih duktusa TDLU, ciste nastaju kao rezultat nakupljanja tekućine u tim strukturama. Sluznica se čini ravnom s prisutnim mioepitelnim slojem.¹² Najčešći dijagnostičke vizualizacione tehnike za procjenu ovih kliničkih nalaza su mamografija i ultrazvuk.¹³ Anatomske strukture dojke sklone su fibrocističnim promjenama tokom hormonalnih fluktuacija. Te komponente uključuju stromu, kanale i lobule dojke. Tokom reproduktivne dobi,

žljezadano tkivo dojke izravno je povezano s cikličkim porastima nivoa estradiola i progesterona u plazmi.¹²

U cilju liječenja fibrocistične bolesti neophodno je detaljnije ispitivanje odnosa estradiola i progesterona tokom ciklusa. Podaci nekih istraživanja nalaze da je fibrocistična bolest dojke nastala zbog disbalansa između visoke koncentracije estradiola i niske koncentracije progesterona u sredini luteinske faze.¹⁴ Međutim u ovim studijama je određivan E2/P samo 21 dan ciklusa i nije praćena dinamika promjena u luteinskoj fazi koja je uzrok FBD. Poznato je da estradiol utiče na proliferaciju lezija dojke. Zahvaljujući prisustvu receptora za estradiol omogućena je kaskada genetskog procesa koji posljedično dovodi do sinteze proteina. On fiziološki ima uticaj na proliferaciju i diferencijaciju ćelija tokom ćelijskog ciklusa. Rohan TE i saradnici testirali su efekat konjugovanog ekvinog estrogena (CEE) 0,625 mg/dan kao rizik na pojavu benigne proliferativne bolesti (BPB) dojke u Women's Health Initiative (WHI) randomizovanoj kontrolisanoj studiji koja je obuhvatala 10.739 žena. Ukupno su bile 232 novooboljele žene od benigne proliferativne bolesti dojke utvrđene tokom praćenja (prosječno praćenje 6,9 god.). U grupi Srednje i Istočne Evrope 155 njih su dobijale CEE, a 77 u placebo grupi. Upotreba CEE bila je povezana sa više od dva puta povećanjem rizika za BPB dojke (HR = 2,11, 95 % CI = 1,58-2,81).¹⁵ To je dovelo do zaključka o postojanju veoma značajne veze hiperestrogenije u etiologiji benignih proliferativnih bolesti i da dugotrajna izloženost dojki povišenoj koncentraciji estradiola, od 7 godina i više, uslov je za razvoj BPB dojki. Vodeći se takvim razmišljanjima istraživača o nivou estradiola kao jednom o uzroku fibrocistične bolesti dojke i znajući da je u žena reproduktivnom dobu najveća koncentracija estradiola u plazmi testirali smo naše ispitanice u toj životnoj dobi. U našem istraživanju pokazali smo da razlike u koncentraciji estradiola, 21. dan prije terapije, nisu statistički značajno različite između pacijentkinja koje su imale FDD i kontrolnih. Međutim, naše istraživanje je imalo zadatak da za razliku od dosadašnjih studija nastavi da prati ponašanje koncentracije estradiola dalje tokom luteinske faze. Rezultati su pokazali da toga dana ciklusa u grupama sa fibrocističnom displazijom nije došlo do statističkog značajnog pada estradiola, kakav je postojao u kontrolnoj grupi. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da se tokom luteinske faze održava viši estradiol.

Progesteron, kada se daje uz estradiol, inhibiše estrogenom izazvanu proliferaciju ćelija dojke.¹⁶ Slično tome, u randomizovanom, dvostruko slijepom istraživanju, Foidart i sar. takođe su pokazali da progesteron smanjuje proliferaciju ćelija dojke prethodno izazvanu estradiolom.¹⁷ Tretirajući ispitanice navedenim terapijskim režimom uticali smo na disbalans polnih steroida uočenih prije terapije u korist promjene odnosa estrogena i progesterona tokom kasne lutealne faze korigujući hiperestrogeniju. Prisustvo PMS je bilo statistički značajno izraženo u žena sa FDD, brojem i veličinom cista.

Korigovanjem hiperestrogenije u kasnoj lutealealnoj fazi značajno je korigovan ultrazvučni klinički nalaz i subjektivne tegobe. TE Rohan i AB Miller istraživali su vezu između upotrebe kombinovanih oralnih kontraceptiva (OC) i rizika od benigne bolesti dojke (BBD), sveukupnom odnosu i po histološkim podtipovima, na 56.537 žena u Kanadskom nacionalnom istraživanju skrininga dojke. Nađeno je značajno smanjenje BBD u žena koje su koristile OC što je u skladu sa našom studijom.¹⁸ Studija 2012. potvrđuje ono što su i ranija klinička ispitivanja potvrdila da kod žena koje su uzimale hormonalne kontraceptivne preparate nije došlo do stvaranja novih benignih promjena dojke niti pogoršanja već postojećih.¹⁹ Dokumentovano je da se učestalost BBD smanjuje upotrebom oralnih kontraceptiva.²⁰⁻²¹ Smatra

se da oralni kontraceptivi ispravljaju hiperestrogeniju, koja može biti odgovorna za razvoj cista dojki.²²⁻²⁴ U Oxford studiji na 17.032 žena korišćene su različite metode kontracepcije.

M. Vessey i D. Yeates otkrili su da niske doze kombinovanih oralnih kontraceptiva koji sadrže <50 mcg estrogena značajno smanjuju rizik za pojavu fibroadenoma i fibrocistične bolesti za razliku od ranije korišćenih preparata koji su sadržavali veće doze estrogena. Zaštitni efekat nije bio prisutan kod žena koje su koristile samo progestagene kao OC terapiju²⁵ i u našoj studiji su korišćene niske doze oralnog estro-progasteganima, sa rezultatima koji idu u prilog poboljšanja klinčkog nalaza na obe dojke, bez nuspojava i detektabilnog razvoja patoloških promjena koje bi povećavale rizik za maligni potencijal.

Zaključak: Korigovanje hormonskog disbalansa tj. odnosa E2/P tokom kasne luteinske faze korišćenjem niskodozažnog oralnog estrogen-progestagena dovelo je do smanjenja broja i većine cista u dojkama i poboljšanja objektivnih i subjektivnih tegoba u predmenstruacionom periodu.

REFERENCE:

1. Cianci A, De Leo V. *Individualization of low-dose oral contraceptives*. Pharmacological principles and practical indications for oral contraceptives. Minerva Ginecologica. 2007.59(4):415-425.
2. Walsh PV, BulbrookRD, Stell PM, Wang DY, McDickenIW, George WD. *Serum progesterone concentration during the luteal phase in women with benign breast disease*. Eur J Cancer Clin Oncol.1984. 20(11):1339-43.
3. Sitruk-Ware LR, Sterkers N, Mowszowicz I, Mauvais-Jarvis P. *Inadequate corpus luteal function in women with benign breast diseases*. J Clin Endocrinol Metab. 1997, 44(4):771-4.
4. Gopalani SV, Janitz AE, Martinez SA, Gutman P, Khan S, Campbell JE. *Trends in Cancer Incidence Among American Indians and Alaska Natives and Non-Hispanic Whites in the United States, 1999-2015*. Epidemiology. 2020 Mar;31(2):205-213
5. Ameen F, Reda SA, El-Shatoury SA, Riad EM, Enany ME, Alarfaj AA. *Prevalence of antibiotic resistant mastitis pathogens in dairy cows in Egypt and potential biological control agents produced from plant endophytic actinobacteria*. Saudi J Biol Sci. 2019 Nov;26(7):1492-1498.
6. CM Friedenreicha, HE Bryanta, F Alexanderb,c, J Hughd, e and DL Page. *Risk factors for benign proliferative breast disease*. International Journal of Epidemiology. 2000. Volume 29, Issue 4 Pp. 637-64
7. Hindi-Alexander MC, Zielezny MA, Montes N, et al. *Theophylline and fibrocystic breast disease*. J Allergy Clin Immunol.1985. 75: 709-715.
8. La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, et al. *Benign breast disease and consumption of beverages containing methylxanthines*. J Natl Cancer Inst.1985.74:995- 1000.
9. Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, et al. *Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study*. J Natl Cancer Inst.1984. 72:1015-1019.
10. Allen SS, Froberg DG. *The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial*. Surgery. 1987.101:720- 730.
11. Lubin R, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. *A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease*. JAMA.1985; 253:2388- 2392
12. Prilevskaya VN, Shvetsov OB, Prilevskaya VN, Shvetsov OB. *Benign breast diseases: principles of therapy*. Mammolog.2005;4:19-25.
13. Kour A, Sharma S, Sambyal V, Guleria K, Singh NR, Uppal MS, Manjari M, Sudan M, Kukreja S.

Risk Factor Analysis for Breast Cancer in Premenopausal and Postmenopausal Women of Punjab, India. Asian Pac J Cancer Prev.2019;20(11):3299-3304.

14. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, Lebeau A, Nyström L, Broeders M, Ioannidou-Mouzaka L, Duffy SW, Borisch B, Fitzpatrick P, Hofvind S, Castells X, Giordano L, Canelo-Aybar C, Warman S, Mansel R, Sardanelli F, Parmelli E, Gräwingholt A, Saz-Parkinson Z., *European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) Contributor Group.* Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. Ann Intern Med. 2020 ;172(1):46-56.
15. Valea FA, Katz VL. *Breast diseases: diagnosis and treatment of benign and malignant disease.* In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology.* 5th ed. Philadelphia, Pa. Mosby Elsevier;2005. chap 15.
16. Thomas E. Rohan, Abdissa Negassa, Rowan T Chlebowski, Norman L. Lasser, Anne McTiernan, Robert S. Schenken, Mindy Ginsberg , Sylvia Wassertheil-Smoller, and David L. Page. *Estrogen plus Progestin and Risk of Benign Proliferative Breast Disease Cancer Epidemiol Biomarkers.* Prev. 2008; 17(9): 2337–2343.
17. Chang KJ, Lee TT, Linares-Cruz G, Fournier S, de Lignieres B. *Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo.* Fertil Steril. 1995, 63(4):785-91.
18. Foidart J. M. et al. *Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells.* Fertil and Steril 1998;69, 5: 963-969
19. Rohan TE, Miller AB. *A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease.* Int J Cancer1999: 82:191–1969.A.
20. Carbonaro, L. Ciotta, M. Stracquadanio, C. Formuso, M. R. Giunta, A. D. Agati, V. Leanza, T. T. Giannone, Mayada Chammas, Fawzi Chammas, C. Pafumi*, G. Zarbo. *Oral contraception and benign breast diseases.* American Journal of Nursing Science, 2012; 1(1): 1-4
21. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. *Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer.* J Natl Cancer Inst.2004; 96:616–20.
22. Courtillot, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttann F, Kelly PA, Touraine P. *Benign breast diseases.* J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005;10(4):325-35.
23. Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. *Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic.* J R Soc Med .1992;85:12-15
24. Budai B, Szamel I, Sulyok Z, et al. *Influence of hormonal status of patients with cystic disease on the composition of cyst fluid and breast cancer risk.* Anticancer Res.2000; 20:3879–86
25. Vessey M, Yeates D. *Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study.* Contraception.2007;76, 418-24.

ZNAČAJ ODREĐIVANJA VISOKO SENZITIVNOG C REAKTIVNOG PROTEINA U DETEKCIJI NIJEME ISHEMIJE MIOKARDA KOD OBOLJELIH OD DIJABETESA TIP 2

SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF HIGHLY SENSITIVE C REACTIVE PROTEIN IN THE DETECTION OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Gabrijela Malešević^{1,3}, Snježana Popović-Pejičić^{1,3}, Ljiljana Kos^{2,3}, Tamara Kovačević-Preradović^{2,3}, Bojan Stanetić^{2,3}, Ivona Risović^{1,3}, Valentina Soldat-Stanković^{1,3}, Aleksandra Grbić^{1,3}, Bojana Carić^{1,3}, Milena Brkić^{3,4}

¹ Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, Univerzitetsko Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

² Klinika za kardiovaskularne bolesti, Univerzitetsko Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³ Medicinski Fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴ ZU Talmma medic Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Aterosklerozna kardiovaskularna bolest značajno je češća kod oboljelih od dijabetesa, naročito tipa 2 (DM tip 2) nego kod nedijabetičara. Posebna karakteristika ishemijske bolesti srca (IBS) kod oboljelih od DM tip 2 je da je ona često asimptomatska tzv. „nijema ishemija“, koja se javlja kao posljedica autonomne neuropatije kardiovaskularnog sistema. Disregulacija autonomnog nervnog sistema sa povećanjem simpatičke aktivnosti je povezana sa povišenim upalnim markerima, kao što je visokosenzitivni C reaktivni protein (hs-CRP). Cilj studije je bio da se utvrdi prediktivna vrijednost hs-CRP i tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika u detekciji nijeme ishemije kod oboljelih od DM tip 2.

Rezultati: Vrijednost hs-CRP-a imala je statistički značajnu korelaciju sa starošću, trajanjem dijabetesa, pušenjem, ukupnim holesterolom i trigliceridima ($p < 0.05$), dok sa polom i vrijednostima BMI nije postojala statistički značajna korelacija. Primjenom regresione analize dokazali smo da je povećanje hs-CRP povezano sa povećanom vjerovatnoćom prisutnosti nijeme IBS kod ispitanika sa DM tip 2 ($p < 0.05$).

Zaključak: Povećan nivo hs-CRP-a je značajan marker subkliničke ateroskleroze, koji ukazuje na postojanje asimptomatske IBS kod osoba sa DM tip 2, bez prethodne istorije IBS.

Ključne riječi: dijabetes mellitus, ishemijska bolest srca, hs-CRP

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerotic cardiovascular disease is significantly more common in diabetics, especially type 2 (DM type 2) than in non-diabetics. A special feature of ischemic heart disease (IHD) in patients with type 2 DM is that which is often asymptomatic "Silent ischemia", which occurs as a consequence of autonomic neuropathy of the cardiovascular system. Dysregulation of the autonomic nervous system with increased sympathetic activity is associated with elevated inflammatory markers, such as high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP). The aim of the study was to determine the predictive value of hs-CRP and the traditional cardiovascular risk factor in the detection of silent ischemia in patients with type 2 DM.

Results: Hs-CRP values had a statistically significant correlation with age, duration of diabe-

tes, smoking, total cholesterol and triglycerides ($p < 0.05$), while there was no statistically significant correlation with gender and BMI values. Using regression analysis, we demonstrated that an increase in hs-CRP association with an increased probability of silent IHD presence in subjects with DM type 2 ($p < 0.05$).

Conclusion: Increased hs-CRP levels are a significant marker of subclinical atherosclerosis, indicating the existence of asymptomatic IHD in a person with type 2 DM, without a previous history of IHD.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, hs-CRP

UVOD

Najčešći uzrok oboljevanja i umiranja u razvijenim zemljama svijeta su ishemijska bolest srca, ishemijska bolest mozga i periferna arterijska bolest koje su najteže forme ateroskleroze, složenog procesa multifaktorijske etiologije. Endotel krvnih sudova ima jednu od ključnih uloga u održavanju homeostaze u kardiovaskularnom sistemu, a njegova disfunkcija ima inicijalnu ulogu u nastanku i razvoju procesa ateroskleroze, koje može biti izazvano fizičkim, hemijskim, toksičnim, infektivnim i imunološkim faktorima.¹⁻³ Aterosklerotske promjene osoba sa DM tip 2 javljaju se ranije nego u opštoj populaciji i jedan su od uzroka povećanog mortaliteta. Ateroskleroza se danas smatra inflamatornom bolešću s obzirom na ključnu ulogu inflamacije u svim stadijumima nastanka i razvoja ateroskleroznog procesa te se inflamatorna priroda ateroskleroze manifestuje korelacijom nivoa inflamatornih markera u krvi sa njenim nastankom i progresijom.^{4,5} Tradicionalni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) kao što su visok LDL holesterol, nizak HDL holesterol, hipertenzija i pušenje objašnjavaju samo dio kardiovaskularnog rizika kod oboljelih od DM tip 2. Nedavna istraživanja su pokazala da je hs-CRP moćniji alat za predviđanje rizika od nastanka KVB nego LDL holesterol. S obzirom na to da je ateroskleroza u osnovi oboljenje koje odlikuje hronična arterijska inflamacija, nivo hs-CRP-a bi moglo odražavati težinu ateroskleroze, kao i rizik za razvoj budućih kardiovaskularnih događaja kod oboljelih od DM tip 2.⁶

Cilj studije je bio da se utvrdi predektivna vrijednost hs-CRP i tradicionalnih kardiovaskularnih faktor rizika u detekciji nijeme ishemije kod oboljelih od DM tip 2.

PACIJENTI I METODE

Istraživanje je provedeno kao prospektivna observaciona studija u Univerzitetском Kliničkom centru Republika Srpska, Banja Luka u trajanju od 34 mjeseca, od jula 2016. do aprila 2019. godine i obuhvatilo je 100 osoba oboljelih od DM tip 2 bez simptoma i znakova IBS, starosne dobi od 40 do 70 godina. Svim ispitanicima urađen je anamnestički intervju nakon koga su dali pismenu saglasnost za učestvovanje u ispitivanju. Potom je izvršen fizikalni pregled sa definisanjem antropometrijskih mjera. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass index, BMI) za procjenu i praćenje stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli: $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / \text{kvadrat tjelesne visine u metrima (kg/m}^2\text{)}$. Iz istraživanja su isključeni ispitanici sa DM tip 2 koji su imali simptome i znakove IBS, koji su preboljeli moždani udar ili su bolovali od neke hronične ili maligne bolesti.

Istraživanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet UKCRS u Banjoj Luci.

Dijagnoza IBS

Svim ispitanicima je urađeno ergometrijsko testiranje, te su na osnovu dobijenih rezultata podjeljeni u dvije grupe. Prvu grupu sačinjavalo je 50 osoba oboljelih od DM tipa 2 bez prisustva IBS, dokazano odsustvom simptoma i negativnim ergometrijskim testom. Drugu grupu činilo je 50 osoba oboljele od DM tipa 2 sa prisutnom nijemom ishemijom srca dokazanom pozitivnim testom opterećenja. Ergometrijsko testiranje je izvođeno na pokretnoj traci proizvođača General Electric tip T 2100. Testiranje je vršeno prema standardnom Bruce-ovom protokolu. Test je definisan kao pozitivan i negativan, a pacijenti kod kojih je opisan kao inkonkluzivan nisu uzimani u razmatranje.⁷

Laboratorijske analize

Biohemijske analize krvi za laboratorijsku obradu uzimane su ujutru nakon 12-satnog prekonoznog gladovanja. Ukupni holesterol, HDL, LDL i trigliceridi u serumu mjereni su direktno, homogenim enzimskim postupkom na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača, a HbA1c turbidimetrijskom metodom ispitivanja. Određivanje nivoa hs-CRP vršeno je pomoću ELISA testa (R&D Systems-Minneapolis, USA). Radi se o kvantitativnoj sendvič-enzim-imunoesej tehnici. Za ovaj test korišten je krvni serum. Krv je zatim centrifugirana na 3000 o/min na 4° C tokom 15 minuta, i alikvoti su čuvani na -70° C. Za kalibraciju se koristio komercijalni kalibrator. Ispitanici sa vrijednostima hs-CRP preko 10mg/L su isključeni iz studije s obzirom da takva vrednost hs-CRP ukazuje na postojanje akutne inflamatorne bolesti. Vrijednost hs-CRP 1 mg/L, označavaju mali rizik za KVB; od 1-3mg/L=umjereni rizik; od 3-10 mg/L=visoki rizik.⁸ (Koeficijenti varijacije ispitivanja bili su 5%. Kalibracije instrumenta za ispitivanja su izvršene prema preporuci proizvođača u okviru specifikacija.

Statistička analiza

Podaci su analizirani pomoću komercijalno dostupanog statističkog programa (SPSS 17.0 za Windows; SPSS, Chicago, IL, SAD). Kontinuirane varijable su sumirane kao prosjek $\pm$ SD ili kao postotak frekvencije. Kategorijske varijable su izražene kao proporcije (postotak) Studentov t-test (za kontinuirane varijable) ili hi-kvadrat test proporcije (za kategorijske varijable). Odgovarajuće opisne i analitičke metode (apsolutni i relativni brojevi, t test, Wilcoxon test, Mann-Whitney test). Višestruka logistička regresija primjenjivana je za predviđanje i ocjenjivanje jedne promjenjive na osnovu vrijednosti druge promjenjive ili više promjenjivih. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05.

REZULTATI

Tabela 1. Demografski, klinički i laboratorijski podaci o pacijentima

Karakteristike	Ispitanici sa IBS (nijema ishemija) N=50	Ispitanici bez IBS (bez nijeme ishemije) N= 50	P
Pol (žene/muškarci)	24/26	22/28	0,628
Pušači %	31 (62,0)	19 (38,0)	<0,05
Dob, godine	58,61 ± 5,11	54,71 ± 6,55	<0,05
Trajanje dijabetesa	10,62 ± 4,60	9,91± 3,41	<0,05
BMI, kg/m2	28,36 ±2,58	28,6±2,2	0,550
TA sistolni, mmHg	140,2 ± 11,6	128,0 ± 12,12	<0,05
TA dijastolni, mmHg	88,56 ± 9,3	81,03± 7,27	<0,05
HbA1c, (%)	9,22 ±1,92	7,73± 1,14	<0,05
UH, mmol/l	6,07± 1,35	5,32± 1,44	<0,05
Tg, mmol/l	2,36±1,01	2,04 ± 1,81	<0,05
LDL, mmol/l	3,97±1,12	3,45 ±0,98	<0,05
HDL, mmol/l	1,15±0,27	1,16 ±1,17	>0,05

Rezultati prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (X±SD); IBS-ishemijska bolest srca; BMI-indeks tjelesne mase; TA-krvni pritisak; HbA1c-hemoglobin A1c;UH-ukupni kolesterol; Tg-trigliceridi; LDL-lipoproteini male gustine; HDL-lipoproteini velike gustine;

U tabeli 1. prikazani su demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Pacijenti kod kojih je dokazana IBS bili su stariji i sa dužim trajanjem dijabetesa u odnosu na pacijente bez IBS ($p<0,05$). Vrijednosti HbA1c, pušača, prevalencije hipertenzije, ukupnog i LDL kolesterola, kao i triglicerida bile su statistički značajno veće kod ispitanika sa IBS u odnosu na i ispitanika bez IBS ($p<0,05$). Razlika u BMI između ispitivanih skupina sa i bez IBS nije bila statistički značajna ($>0,05$).

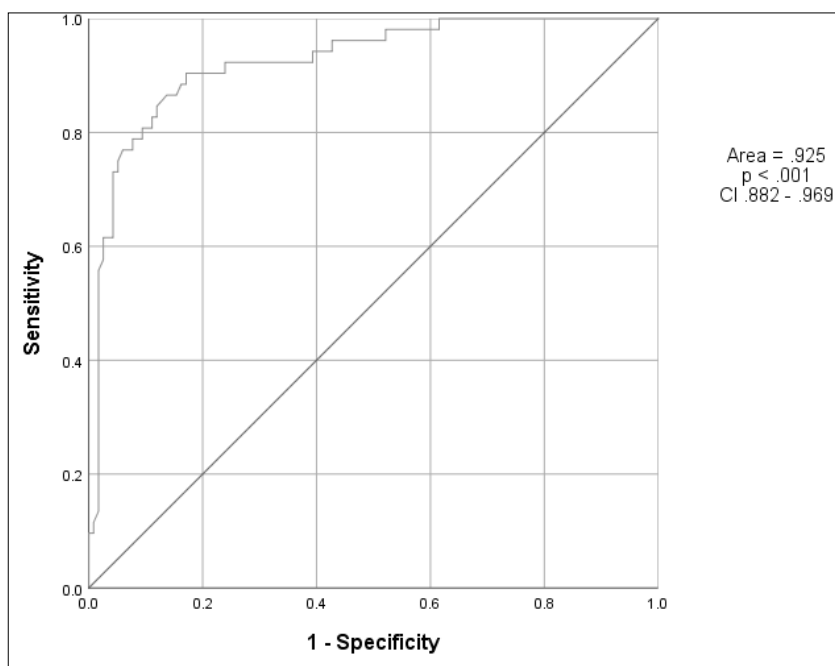
Tabela 2. Prediktivna vrijednost pojedinih nezavisnih varijabli na ishod ergometrije

	Variables in the Equation						95% C.I. for	
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Exp(B)	
							Lower	Upper
Pol(1)	-20.637	12113.026	.000	1	.999	.000	.000	.
Starost	.421	2451.821	.000	1	1.000	1.523	.000	.
Pušenje(1)	7.477	17594.471	.000	1	1.000	1766.794	.000	.
Holesterol	-9.169	7182.637	.000	1	.999	.000	.000	.
LDL	6.659	8382.394	.000	1	.999	779.886	.000	.
Trigliceridi	5.220	5917.641	.000	1	.999	184.921	.000	.
Sistolni krvni pritisak	-1.107	1274.942	.000	1	.999	.330	.000	.
Dijastolni krvni pritisak	1.074	1972.466	.000	1	1.000	2.926	.000	.
hs-CRP	4.529	1760.599	.000	1	.998	92.705	.000	.
Constant	196.789	218986.896	.000	1	.999	.000		

Rezultati prikazani kao prediktivna vrijednost pojedinih nezavisnih varijabli na ishod ergometrije. Variable(s) entered on step 1: Pol, Starost, Pušenje, Holesterol, LDL, Trigliceridi, Systolni krvni pritisak, Dijastolni krvni pritisak, hs-CRP.

U tabeli 2. su prikazani rezultati Classification Table koji ukazuju da naš regresioni model može ispravno predvidjeti u čak 90.9% slučajeva pojavu pozitivne ergometrije na bazi vrijednosti postavljenih nezavisnih varijabli. U prvom koraku ovog regresionog modela na osnovu rezultata Wald statistike možemo vidjeti da pojedinačne varijable nemaju statistički značajan uticaj u predviđanju mogućnosti pojave pozitivne ergometrije u okviru definisanog regresionog modela osim hs-CRP-a.

Senzitivnost i specifičnost vrijednosti hs-CRP-a u predviđanju IBS dokazane ergometrijskim testiranjem ispitivana je primjenom multivarijantne logističke regresije ROC analizom. Klinička preciznost dijagnostičkog postupka bila je dobra. Područje ispod krivulje AUC od 0,934 (CI: 0,895 do 0,972). Hs-CRP imaosjetljivost od 88,5%, a specifičnost od 80% (Grafikon 1).



Grafikon 1. ROC kriva prediktivna moći hs-CRP u dokazivanju IBS

DISKUSIJA

Nemanifestna IBS je posebna karakteristika koronarne bolesti kod oboljelih od dijabetesa. Izostanak bola u toku ishemijskih epizoda miokarda, atipični i slabo izraženi simptomi akutnog infarkta miokarda odgađaju početak liječenja, što uzrokuje povećani morbiditet i mortalitet zbog čega koronarna arterijska bolest kod pacijenata sa dijabetesom predstavlja dijagnostički i terapijski izazov.^{9,10} Rezultati East/West studije pokazali su da osobe oboljele od DM tipa 2 bez prethodnog infarkta miokarda imaju isti rizik za nastanak infarkta miokarda kao i nedijabetičari sa prethodnim infarktom miokarda. Relativni rizik od srčanog infarkta je 50% veći kod muškaraca, a 150% veći kod žena sa dijabetesom u odnosu na osobe bez DM tip 2.¹¹ Predviđanje rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja i progresije ateroskleroze te povezanost upalnih agenasa u progresiji iste sve više je u fokusu istraživanja. U cilju identifikovanja prisustva nijeme IBS kod asimptomatskih pacijenata sa dijabetesom i dalje se za sada preporučuje samo pristup zasnovan kroz detaljno procjenjivanje tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika.¹² U našem istraživanju analizirajući prisustvo tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika dokazali smo da su svi bili statistički značajno veći u grupi ispitanika sa IBS, u odnosu na ispitanike kojima nije dokazana IBS, rezultati su prikazani u tabeli 1 i podudaraju se sa rezultatima ranije urađenih studija.

Takođe, rezultati našeg istraživanja su pokazali da se sumacijom faktora rizika za kao nezavisnih varijabli može predviđjeti čak u 90.9% slučajeva pojavu pozitivne ergometrije (tabela 2).

Upala niskog stepena može biti i uzrok i posljedica endotelne disfunkcije, a u nekim studijama korišteni su markeri upale, kao što je hs-CRP koji pokazuje da je hronična upala niskog stepena povezana sa pojavom i progresijom ateroskleroze.¹³ Brojne studije su dokazale da hronična upala niskog stepena predstavlja rizik za nastanak KVB te da proinflammatory citokin hs-CRP predstavlja prediktore rizika za nastanak KVB.¹⁴ Hs-CRP otkriven je u makrofagima aterosklerotskog plaka gdje se preko CRPmRNA produkuje hs-CRP od strane makrofaga, a po izlaganju makrofaga hiperglikemiji dolazi do pojačane ekspresije CRPmRNA koji potiču iz same aterosklerotske lezije.¹⁵ Kod oboljelih od DM tip 2 pronađena je povećana koncentracija hs-CRP-a u plaku karotidne arterije nakon endarektomije za čak 62% više nego u plaku bolesnika bez dijabetesa. Hs-CRP osim što potiče disfunkciju endotela i progresiju ateroskleroze u ranim fazama ima i važnu ulogu u destabilizaciji plaka kao i trombotičkim komplikacijama.^{16,17}

U studiji praćenja trendova i determinanti kardiovaskularne bolesti (Monica) / KORA tokom 7,1-godišnjeg praćenja nakon prilagođavanja za tradicionalne kardiovaskularne faktore rizika zaključeno je da su oni s početnim koncentracijama hs-CRP > 3 mg/L imali povećan rizik od kardiovaskularne smrtnosti.¹⁸ Primjenom modela logističke regresije rezultati naše studije pokazali su da pacijenti sa višom vrednošću hs-CRP-a imaju statistički značajno veću mogućnost da imaju IBS u odnosu na ispitanike sa nižim vrijednostima (tabela 2). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je vrijednosti hs-CRP-a u predviđanju IBS dokazane ergometrijskim testiranjem bila je dobra. Hs-CRP imao je osjetljivost od 88,5%, a specifičnost od 80% (Grafikon 1).

Na osnovu iznesenih rezultata možemo da zaključimo da je povećan nivo hs-CRP-a značajan marker ateroskleroze, koji ukazuje na postojanje asimptomatske IBS kod osoba sa DM tip 2, bez prethodne istorije KVB.

REFERENCE

1. Savić T, Janković D. *Poremećaj metabolizma lipida i ateroskleroza*. Lipidologija u svakoj ambulanti. 2004;1:7-14.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management*. JAMA 2002;287:2570–2581.
3. Medikamenti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Arh.farm. 2000; (1-2): 27-30.
4. Dongfang Su, Zhongxia Li, Xinrui Li et al. *Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease*. Research Article 2013;47:1209-214.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation. 2002; 105: 1135–43.
6. Ridker PM. *Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation 2003; 107: 363–9 million participants. Lancet 2011;378:31-40.
7. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady GJ. *On behalf of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing*. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2009;119:3144–3161.
8. Pepys MB, Hirschfield GM. *C-reactive protein: a critical update*. The Journal of Clinical Investigation, 2003; 111 (12): 1805–12. 52. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P (05 Jun 2006). *Narrative Review: Assessment of C - reactive protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease*. Annals of Internal Medicine, 2006; 145 (1): 35–42.

9. Pepine CJ. *Coronary angiography and cardiac catheterization*. In: *Cardiovascular Medicine*. Topol E. Ed. Lippicott-Raven Publishers, 1998.
10. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. *Cardiac outcomes after screening for study: a randomized controlled trial*. JAMA 2009; 301:1547-1553. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. *Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol 2006; 47:65.
11. Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD. *Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. Int J Epidemiol, 1998; 27:636-641.
12. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. *DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial*. JAMA 2009;301:1547– 155
13. Peters SA, Bots ML. *Carotid intima-media thickness studies: Study design and data analysis*. J Stroke 2013;15:38-48.
14. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W and Blann AD. *Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes*. Blood 2005;105: 526-32
15. Kaplan M, Tendler Y, Mahamid R, Shiner M, Aviram M, Hayek T. *High glucose upregulates C-reactive protein production in macrophages*. Clin Chem 2010; 56: 1036-8.
16. Kaplan M, Hamond Sh, Tendler Y, Meilin E, Lazarovitch A, Nitecki S, Hayek T. *A significant correlation between C- reactive protein levels in blood monocytes derived macrophages versus content in carotid atherosclerotic lesion*. J Inflamm 2014; 11: 7-15.
17. Shikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, et al. *Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris*. Am J Cardiol 2003; 91: 287-292
18. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C. *A prospective study of high sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1984 to 1998*. Clin Chem 2008;54:335-342

DA LI SE ZLOUPOTREBLJAVA SLOBODA U ISHRANI OBOLJELIH OD DIJABETES MELITUSA TIP 1?

IS THE DIETARY FREEDOM IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS BEING ABUSED?

Bojana Carić^{1,2}, Snježana Popović-Pejičić^{1,2}, Ljiljana Stanivuk^{1,3}, Gabrijele Malešević^{1,2}, Aleksandra Marković^{1,2}, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Milena Brkić², Gordana Rakita^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}

¹Univerzitetski klinički centra Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka

SAŽETAK

Većina adultnih pacijenata na terapiji IP u Republici Srpskoj koristi bolus kalkulator, zahvaljujući korištenju metode brojanja ugljenih hidrata. Metoda brojanja ugljenih hidrata se pokazala efikasnom i lako primjenjivom za adekvatnu procjenu doze brzodjelujućeg insulina. Pacijenti koji koriste bolus kalkulator za najmanje 50% svih datih bolusa imaju veću slobodu u ishrani, unose statistički značajno više grama ugljenih hidrata, a najviše bolusa daju uz hranu i češće koriguju visoke vrijednosti glikemija, iako ne postoji statistički značajna razlika u vrijednosti HbA1c u odnosu na pacijente koji koriste bolus kalkulator za manje od 50% svih bolusa. Potrebne su redovne reedukacije pacijenata, ali i osoblja, kako bi se ispravno razumjeli principi medicinske nutritivne terapije osoba sa dijabetesom, i kako se sloboda u konzumiranju hrane, ne bi zloupotrijebila na štetu pacijenata. Takođe, potrebno je dalje praćenje pacijenata koji unose UH u visokom procentu, u smislu eventualnog razvoja hroničnih mikrovaskularnih komplikacija, te njihovog uticaja na kardiovaskularni rizik.

Ključne riječi: inzulinska pumpa, ugljeni hidrati, bolus kalkulator

ABSTRACT

Bolus calculator is commonly used pump option for the patients on insulin pump therapy in Republic of Srpska. The main reason for that is the carb counting method that is obligatory before insulin pump therapy is initiated. The carb counting method has been shown to be effective and easily applicable for adequate dose estimation of rapid-acting insulin. Patients who use a bolus calculator for $\geq 50\%$ of all given boluses have greater dietary freedom, intake significantly more grams of carbohydrates, and give the most boluses with food and for correction of high glucose values, although with no statistically significant difference in HbA1c.

Regular reeducation of patients and professionals is necessary, in order to properly understand the principles of medical nutritional therapy for people with diabetes, and how the dietary freedom should not be abused.

Patients who have high carbohydrate intake should be monitored strictly, in terms of the possible development of chronic microvascular complications, and the impact of the high carbohydrate intake on cardiovascular risk.

Keywords: insulin pump, carbohydrates, bolus calculator.

UVOD

Ugljeni hidrati kao osnova medicinske nutritivne terapije osoba sa DMT1

Ubrzan tehnološki razvoj uređaja za monitoring i liječenje dijabetes melitusa tipa 1 (DMT1) obilježio je prethodnu dekadu.¹ Istovremeno, stiže se utisak da se sve manje insistira na poštovanju principa medicinske nutritivne terapije osoba sa dijabetesom.²

Pristup ishrani, kod oboljelih od dijabetesa tipa 1, dramatično se promijenio posljednjih godina, a ugljeni hidrati i dalje predstavljaju glavne makronutrijente koji najznačajnije utiču na postprandijalne varijacije glukoze.³ Osamdesetih godina prošlog vijeka, konvencionalna insulinska terapija zahtijevala je rigidni pristup ishrani osoba sa dijabetesom. Unos UH je bio jasno isplaniran za svaki obrok i definisan zahtijevima terapije.⁴ Intenzivan terapijski pristup u okviru studije kontrole dijabetesa i komplikacija (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) prvi put je propagirao prilagođavanje doze insulina sadržaju UH u unesenom obroku. DCCT studija ostaje kamen temeljac intenziviranog pristupa liječenju osoba sa DMT1, jer je jasno pokazala da intenzivirana insulinska terapija, uz prilagođavanje doze insulina unosu UH, sprječava značajne ekscurzije glikemije i zaustavlja, odnosno odlaže pojavu mikrovaskularnih komplikacija.⁵ Metoda brojanja UH predstavlja jednostavan način za procjenu optimalne prandijalne doze insulina. Iako postoji mogućnost pogreške u procjeni sadržaja UH u obroku, brojanje UH se pokazalo efikasnom metodom za procjenu količine UH u obroku, bilo da se odnosi na terapiju višekratnim injekcijama insulina ili na terapiju insulinskom pumpom.^{4,6-8} Bez obzira na algoritam koji korsite moderne insulinske pumpe, svaka pumpa zahtijeva podatak o količini UH u obroku, tako da brojanje UH i dalje predstavlja okosnicu za pravilno određivanje bolusne doze i kod pacijenata koji se liječe IP.⁹

Bolus kalkulator

Većina aktuelnih, komercijalnih IP ima inkorporirane bolus kalkulatore koji procjenjuju bolusnu dozu na osnovu aktuelne glikemije i/ili grama ugljenih hidrata u obroku. Automatski bolus kalkulator koristi preprogramirane postavke na osnovu kojih predlaže bolusnu dozu čime se povećava tačnost izračuna u odnosu na mentalnu kalkulaciju.¹⁰ Ove postavke trebaju biti individualno prilagođene za svaku osobu, a odnose se na iste parametre koji su potrebni i za manuelno računanje bolusne doze: insulin/ugljeno-hidratni odnos, korektivni faktor, vrijeme aktivnosti insulina, ciljne vrijednosti glikemije i aktuelne vrijednosti glikemije.^{11,12}

Bolus Wizard® kalkulator (Medtronic) uveden je prvi put kao napredna opcija Medtronic insulinske pumpe Paradigm REAL time, odnosno u model 712/512, pri čemu je ova opcija zadržana i u svim narednim, novijim modelima, uključujući i posljednju Medtronic IP, MiniMed™ 770G.¹³ Bolus Wizard® kalkulator se može koristiti bilo za korekciju visoke glikemije, bilo za pravilno određivanje bolusa za obrok.

CILJ RADA

Prvi cilj rada je uporediti parametre glikoregulacije između grupe pacijenata koji bolus kalkulator koriste za <50% ukupno datih bolusa i grupe pacijenata koji bolus kalkulator koriste za ≥50% ukupno datih bolusa na osnovu razlike između vrijednosti glikoziliranog hemoglobina, postprandijalnog porasta glikemija i broja hipoglikemijskih

epizoda u nedjelji dana. Drugi cilj utvrditi razliku u unosu ugljenih hidrata kod pacijenata koji bolus kalkulator koriste za <50% ukupno datih bolusa i grupe pacijenata koji bolus kalkulator koriste za ≥50% ukupno datih bolusa.

METODE RADA

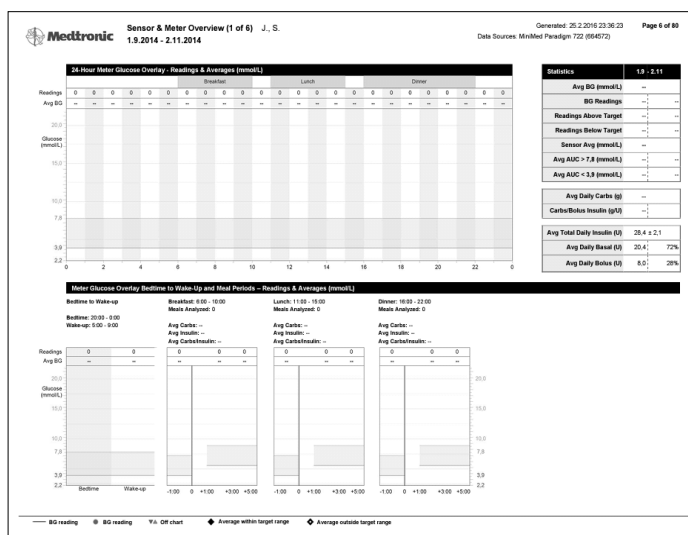
Pacijenti

U istraživanju je učestvovalo 36 pacijenata starijih od 18 godina sa DMT1 na terapiji IP u Republici Srpskoj. Korišteni su modeli IP MiniMed® Paradigm® 722 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) i MiniMed® Paradigm® 754 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) koji imaju integrisan bolus kalkulator (Bolus Wizard®) kao naprednu opciju inzulinske pumpe. Većina pacijenata je koristila MiniMed® Paradigm® 754 (n=20), dok su ostali pacijenti MiniMed® Paradigm® 722 (n=16). Svi pacijenti su koristili inzulinsku pumpu najmanje godinu dana prije učešća u studiji uz terapiju aspart kratkodjelujućim analogom inzulina.

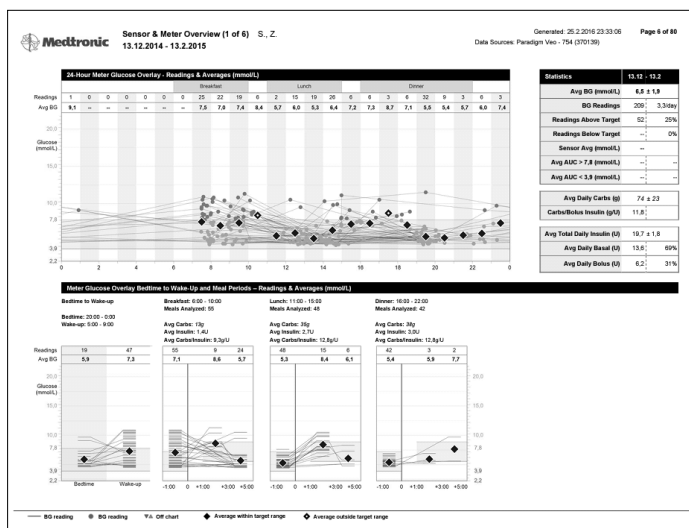
Prije inicijacije terapije IP obavljena je strukturisana edukacija po principima funkcionalne inzulinske terapije (FIT) u okviru koje su pacijenti obučeni za korištenje metode »brojanja ugljenih hidrata«.

CareLink® Pro

Medtronic "CareLink® Pro" (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) predstavlja softver za profesionalno vođenje i praćenje liječenja dijabetesa za korištenje na ličnom računaru. U decembru 2010. "CareLink® Pro" (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) je odobren od strane FDA za tržišnu upotrebu. Putem njega, preuzimaju se informacije sa inzulinskih pumpi, uređaja za kontinuirani monitoring glukoze i glukometara i pretvaraju se u CareLink® izvještaje (slika 1.a i 1.b)



Slika 1.a CareLink® izvještaj pacijenta koji ne koristi bolus kalkulator



Slika 1.b CareLink® izvještaj pacijenta koji koristi bolus kalkulator

Dodatno, program omogućava takav terapijski prikaz koji dijabetologima služi kao polazna tačka za diskusiju o eventualnim terapijskim promjenama koje je potrebno učiniti kako bi se poboljšala metabolička kontola. Zbog kvalitetnog prikaza preuzetih podataka, softver omogućava da se troši manje vremena na interpretaciju podataka a više na razgovor sa pacijentom o vođenju dijabetesa. Precizno se prikazuju kritična mjesta u svakodnevnom liječenju (tačno vrijeme hipoglikemijskih i hiperglikemijskih epizoda, doza inzulina, broj unesenih grama ugljenih hidrata, broj obroka, tipovi bolusa).¹⁴

Podaci

Podaci o korištenju inzulinske pumpe preuzeti su putem Medtronic “CareLink® Pro 4.0” (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) softvera na lični računar. Količina podataka unutar svake pumpe varirala je u zavisnosti od stepena korištenja svih tehničkih mogućnosti inzulinske pumpe i iznosila je od 63-266 dana. Za potrebe naše studije, za svakog pacijenta je analiziran period od devet nedelja (63 dana). Podaci su preuzeti putem USB CareLink® (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) prilikom dolaska pacijenata na redovni kontrolni endokrinološki pregled, a nakon što su potpisali IP za učešće u studiji.

Od pacijenata su uzeti podaci o tjelesnoj masi, demografski podaci, te varijable vezane za dijabetes (podaci o prisutnosti komplikacija bolesti, podaci o dužini trajanja dijabetesa, dužini terapije pumpom, prosječnom broju hipoglikemija u nedelji dana, vrijednosti glikoliziranog hemoglobina i profili glikemija).

Podrazumijevana frekvencija korištenja bolus kalkulatora iznosila je $\geq 50\%$ svih datih bolusa tokom dana.¹⁵ Uzeta vrijednost HbA1c odnosila se na period od posmatranih 9 nedelja unutar kojih je i napravljen profil glikemije preprandijalno i postprandijalno. Vrijednost HbA1c je određena u Zavodu za laboratoriju UKC Republike Srpske na aparatu Cobas c 501, Roche Diagnostics (referentni raspon 4.0-6.2%), koji je sertifikovan od strane NGSP za usklađenost sa esejom DCCT studije za glikolizirani hemoglobin. Profi li

glikemije registrovani su pomoću glukometra Accu-Chek® Performa, Roche Diagnostics koji ima mogućnost bežičnog prenosa memorisanih vrijednosti na računar putem »Accu-Chek Smart Pix« uređaja. Svi pacijenti su dobrovoljno pristali na učešće u studiji i potpisali su informisani pristanak za učešće kojim je osigurana zaštita ličnih podataka pacijenata u publikaciji rezultata.

Statistička analiza

Za statističku analizu korišten je IBM SPSS Statistics 26.0 software. Za upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja prema grupama ispitanika korišten je Pearson-ov χ^2 test kontigencije. Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja je testirana Kolmogorov-Smirnov-im testom normalnosti. Za upoređivanje srednjih vrijednosti obilježja prema ispitivanoj grupi korišten je Student t test za nezavisne uzorke (ako posmatrana obilježja imaju normalnu raspodjelu), te neparametarski Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke (ako posmatrana obilježja nemaju normalnu raspodjelu). Kod korištenja Student-ovog t testa za nezavisne uzorke, značajnost razlike u varijansama posmatranih obilježja testirana je F testom. Kao statistički značajne uzimane su vrijednosti u kojima je $p < 0.05$.

REZULTATI

Kliničke karakteristike ispitanika

Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 36 ispitanika podijeljenih u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 17 ispitanika (47.22%) kod kojih je procentualni udio bolusa datih putem bolus kalkulatora $< 50\%$, a drugu grupu je činilo 19 ispitanika (52.78%) kod kojih je $\geq 50\%$ svih datih dnevnih bolusa, dato putem bolus kalkulatora. U obje grupe, dominirali su ispitanici stariji od 30 godina (u prvoj grupi, 76.47% ispitanika a u drugoj grupi, 52.63% ispitanika). Međutim, navdena razlika između ispitivanih grupa nije statistički značajna. Dužina trajanja dijabetesa u obje ispitivane grupe je velika, a razlika trajanja bolesti između grupa nije statistički značajna ($p=0.661$). Kao ni za dužinu trajanja dijabetesa, ni u slučaju dužine terapije pumpom, nije uočena statistički značajna razlika ($p = 0.300$).

Parametri glikoregulacije i parametri upotrebe „bolus opcije“ inzulinske pumpe

Rezultati istraživanja koji se odnose na parametre glikoregulacije i upotrebu „bolus opcije“ inzulinske pumpe, prikazani su u tabeli 1.

Pacijenti koji su BK koristili za najmanje 50% svih datih dnevnih bolusa imali su neznatno nižu vrijednost HbA1c u odnosu na pacijente koji nisu koristili BK, ali navedena razlika nije statistički značajna.

Pacijenti koji $\geq 50\%$ svih datih dnevnih bolusa daju putem bolus kalkulatora, imaju manji prosječan broj svih datih bolusa tokom dana, uz statistički značajno manji prosječni broj manuelnih bolusa, i statistički značajno veći prosječan broj bolusa datih uz hranu u odnosu na pacijente kod kojih je procentualni udio bolusa datih putem bolus kalkulatora $< 50\%$. Uočen je i veći broj korektivnih bolusa u grupi pacijenata koji koriste bolus kalkulator, a razlika u srednjim vrijednostima prosječnog broja korektivnih bolusa po danu je statistički značajna. Uočena je statistički značajna razlika između prosječnog broja bolusa

datih putem bolus kalkulatora između ispitivanih grupa, s tim da pacijenti koji bolus kalkulator koriste za davanje < 50% svih bolusa, u nekoj mjeri koriste bolus kalkulator (1.14 ± 1.12 vs. 4.63 ± 1.69).

U odnosu na upotrebu različitih tipova bolusa koje nudi napredna opcija bolusa, obje grupe pacijenata najviše koriste bolus tipa „normal“, ali pacijenti koji koriste bolus kalkulator u najmanje 50% svih datih dnevnih bolusa, imaju nešto veći procenat korištenja bolusa tipa „dual“ i bolusa tipa „square“ u odnosu na pacijente kod kojih je procentualni udio bolusa datih putem bolus kalkulatora < 50%. Ova razlika nije statistički značajna.

Pacijenti koji $\geq 50\%$ svih datih dnevnih bolusa, daju putem bolus kalkulatora, unose statistički značajno više ugljenih hidrata ($p < 0.001$).

Pacijenti na terapiji IP imaju u prosjeku tri hipoglikemijske epizode u nedelji dana. Nije uočena statistički značajna veza između dvije ispitivane grupe, iako grupa pacijenata koji koriste bolus kalkulator u najmanje 50% svih datih bolusa tokom dana, imaju neznatno učestalije hipoglikemije.

Tabela 1. Parametri glikoregulacije i parametri upotrebe „bolus opcije“ inzulinske pumpe prema korištenju bolus kalkulatora (BK)

	BK-	BK+	p
HbA1c (%)	6.61 ± 1.10	6.56 ± 0.84	$p = 0.896$
Prosječan broj hipoglikemija/ 7 dana	2.00 (1.00, 4.00) (1.0 - 6.0)	3.00 (2.00, 4.00) (1.0 - 5.0)	$p = 0.298$
Prosječan broj ukupno datih bolusa/dan	7.35 (4.90, 7.79) (2.5 - 16.0)	5.30 (3.92, 6.59) (2.0 - 9.4)	$p = 0.136$
Prosječan broj manualnih bolusa/dan	5.46 (3.70, 6.63) (2.5 - 14.3)	0.11 (0.00, 1.00) (0.0 - 3.8)	$p < 0.001$
Prosječan broj bolusa uz hranu	0.11 (0.00, 1.67) (0.0 - 3.2)	3.03 (2.25, 4.13) (0.1 - 8.2)	$p < 0.001$
Prosječan unos UH	61.35 ± 57.21	175.92 ± 120.66	$p < 0.001$
Prosječan broj korektivnih bolusa	1.07 ± 1.06	1.90 ± 1.39	$p = 0.055$
Prosječan broj bolusa putem BK	1.14 ± 1.12	4.63 ± 1.69	$p < 0.001$
Udio bolusa tipa „normal“ (%)	100.00 (97.60, 100.00)(64.8 - 100.0)	100.00 (93.12, 100.00) (55.6 - 100.0)	$p = 0.791$
Udio bolusa tipa „dual“ (%)	0.00 (0.00, 1.08) (0.0 - 35.2)	0.00 (0.00, 6.88) (0.0 - 44.4)	$p = 0.873$
Udio bolusa tipa „square“ (%)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	$p = 0.530$

DISKUSIJA

Cilj liječenja DMT1 je održavanje glikemije što bliže normalnim vrijednostima, kako bi se spriječile, odnosno, odložile akutne i hronične komplikacije dijabetesa. Razvoj novih insulinskih analoga sa poboljšanim farmakokinetiskim i farmakodinamskim osobinama, tehnološki napredak u razvoju kontinuiranih mjerača glukoze i usavršavanje algoritama insulinskih pumpi povećavaju šansu za postizanje optimalne glikemijske kontrole uz

podizanje kvaliteta života osoba sa DMT1.^{1,16}

S druge strane, podaci iz kliničkog registra oboljelih od DMT1 u SAD pokazuju da se, bez obzira na tehnološki napredak, kontrola dijabetesa vremenom pogoršava.¹⁷ U periodu od 2016. do 2018. godine, prema podacima iz istog registra, samo 21% starijih od 30 godina su postigli HbA1c ispod 7%.¹⁸ Postavlja se pitanje koliki je doprinos fleksibilnog režima ishrane uočenom fenomenu, a koliko se radi o nedovoljnoj dostupnosti novim tehnološkim uređajima, odnosno edukaciji za njihovo korištenje.¹⁹

Dostupnost moderne tehnologije u praćenju DMT1 u Republici Srpskoj nije na zadovoljnom nivou. Uređaji za kontinuirani glukozni monitoring se ne refundiraju od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske (FZORS), a pacijenti uglavnom koriste starije modele insulinskih pumpi. Od ukupnog broja pacijenata oboljelih od DMT1 adultne dobi, na terapiji IP u Republici Srpskoj koji su učestvovali u studiji, njih 86% koristi bolus kalkulator. Taj podatak je znatno veći u odnosu na podatke o korištenju bolus kalkulatora i objavljenih studija, prema kojima je upotreba bolus kalkulatora varirala od 16% do 58%.¹⁰⁻

¹² Visok procenat pacijenata koji koriste bolus kalkulator u Republici Srpskoj vjerovatno je posljedica korištenja metode brojanja ugljenih hidrata kojom svi pacijenti ovladaju prije uvođenja terapije IP u okviru petodnevnog FIT programa edukacije. Opservacija o većem broju pacijenata koji koriste bolus kalkulator među pacijentima koji su prošli FIT program, zabilježena je ranije.²⁰ Najveći broj studija koje su ispitivale efikasnost metode brojanja UH, izvedene su na djeci i adolescentima, ali i studije na odraslim ispitanicima su pokazale da je metoda brojanja UH efikasnija od različitih dijetetskih režima ili drugih metoda za procjenu energetskog unosa, ali bez značajne statističke razlike u vrijednosti HbA1c.^{4,21-26} Od ključne je važnosti obnavljanje edukacija, s obzirom da su usvojena znanja kratkotrajna.⁴

Kad se posmatra ukupan broj datih bolusa, pacijenti koji koriste bolus kalkulator daju više bolusa uz obrok, što govori o većoj slobodi u konzumiranju hrane, što može objasniti češću upotrebu korektivnih bolusi u toj grupi pacijenata. To ne ide u prilog tvrdnji o manjoj postprandijalnoj varijabilnosti glikemije i manjem broju korektivnih bolusa uz upotrebu bolus kalkulatora, kako je opisano u nekim studijama.^{27,28}

Takođe, Walsh i saradnici su naglasili kako neprecizno određeni insulin/ugljeno-hidratni indeks, korektivni faktor i trajanje aktivnosti insulina predstavljaju limitirajuće faktore uspješnosti kontrole dijabetesa na terapiji IP. Zbog ovoga, pacijenti koji slijede uputstva bolus kalkulatora često moraju davati korektivne boluse.⁹ Ova opservacija mogla bi da objasni velik broj korektivnih bolusa kod naših pacijenata koji su koristili bolus kalkulator.

Laurenzi i saradnici su publikovali rezultate randomizovane, prospektivne GIO-CAR studije, koja je pokazala da su ugljeni-hidrati bezbjedni te da doprinose poboljšanju kvaliteta života kod pacijenata na terapiji IP i to bez povećanja BMI, obima struka i vrijednosti HbA1c.²⁹ Terapija IP pored fleksibilnog režima prehrane u smislu broja i vremena unosa obroka, te mogućnosti preskakanja obroka, ostavlja prostor i za unos prostih ugljenih hidrata koji uzrokuju brze ekurzije glikemije. Ipak, veća fleksibilnost ne znači i preporuku za potpunu dijetetsku slobodu, odnosno odustajanje od principa zdrave, izbalansirane prehrane.

Monitoring vrste i količine ugljenih hidrata u obroku, odnosno glikemijskog indeksa namirnica, predstavlja korisnu strategiju za poboljšanje postprandijalne glikemije.³⁰ Istovremeno i u DCCT studiji⁵ i u studiji DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating),

prikazano je da se niže vrijednosti glikoziliranog hemoglobina postižu prilagođavanjem doze insulina unesenom obroku ugljenih hidrata i planiranoj fizičkoj aktivnosti.²⁶ U našem istraživanju, pacijenti koji su koristili bolus kalkulator unosili su 2.5 puta više ugljenih hidrata u odnosu na pacijente koji nisu koristili bolus kalkulator. Na osnovu raspoloživih podataka, nije se mogao odrediti sastav unesenih ugljenih hidrata.

Mogući razlog za uočenu pojavu je taj da, pacijenti koji koriste bolus kalkulator, imaju veću slobodu u konzumiranju prostih ugljenih hidrata koji uzrokuju veće ekscurzije glikemije, s obzirom da se u pumpu unosi samo broj grama ugljenih hidrata u obroku, ali ne i sastav, odnosno glikemijski indeks namirnica. Naša studija nije razmatrala psiho-socijalne karakteristike pacijenata koje su mogle imati uticaj na primjećenu razliku.

Prema aktuelnim preporukama za ishranu osoba sa dijabetesom, UH i dalje predstavljaju glavne makronutrijente, koji imaju najznačajniji uticaj na glikoregulaciju a najveći broj osoba sa dijabetesom unosi umjerenu količinu UH (~45% ukupnog energetskeg unosa).³¹ Prosječan broj unesenih grama UH/dan kod osoba koje su koristile bolus kalkulator za najmanje 50% svih datih bolusa u okviru naše studije, je u rangu dijeta sa visokim sadržajem UH. Studije koje su prikazale efekat dijeta sa niskim sadržajem UH i dijeta sa visokim sadržajem UH, nisu pokazale razlike u srednjoj vrijednosti glikemije, ali su pacijenti koji su tretirani dijetama sa niskim sadržajem UH imali nižu glikemijsku varijabilnost.^{32,33} Dijete sa niskim sadržajem UH kod osoba sa DMT1 rezultovale su značajnim sniženjem i vrijednosti HbA1c, ali je istovremeno otvoreno pitanje uticaja povećanog sadržaja masti na kardiovaskularni rizik.^{34,35} Ipak, važeće preporuke za medicinsku nutritivnu terapiju osoba sa DMT1 i dalje su nepromijenjene i favorizuju unos UH u odnosu na druge makronutrijente. Američka asocijacija za dijabetes savjetuje individuano prilagođavanje dnevnog unosa makronutijenata, a za osobe sa DMT1 prilagođavanje doze insulina unosu UH u obroku.³⁶

U našoj studiji, uočili smo da pacijenti koji koriste bolus kalkulator za najmanje 50% svih datih bolusa, unose statistički značajno više UH. Mora se uzeti u obzir, da se kod naših pacijenata nije pratio nivo fizičke aktivnosti, i da li su možda pacijenti koji su koristili bolus kalkulator za najmanje 50% bolusa, zapravo unosili koncentrovane UH kao dopunu obrocima pred/tokom fizičke aktivnosti. Takođe, nedostaju podaci o unosu zasićenih masti, te podatak koji bi mogao tačnije opredijeliti unose UH kao rafinirane ili složene. Kao ograničenje studije može se uzeti i mali broj pacijenata, ali istraživanje je izvedeno kod pacijenata koji su prošli obuku za brojanje ugljenih hidrata u okviru FIT programa edukacije i koji su dali saglasnost za učešće u studiji.

ZAKLJUČAK

Većina adultnih pacijenata na terapiji IP u Republici Srpskoj koristi bolus kalkulator, zahvaljujući korištenju metode brojanja ugljenih hidrata kojom se obučavaju u okviru FIT programa edukacije. Pacijenti koji koriste bolus kalkulator imaju veću slobodu u ishrani, unose značajno više grama ugljenih hidrata, od ukupnog broja datih bolusa, najviše bolusa daju uz hranu i češće koriguju visoke vrijednosti glikemija. Metoda brojanja UH se pokazala efikasnom i lako primjenjivom za adekvatnu procjenu doze brzodjelujućeg insulina. Potrebne su redovne reedukacije pacijenata, ali i osoblja, kako bi se ispravno razumjeli principi medicinske nutritivne terapije osoba sa dijabetesom, i kako se sloboda u konzumiranju hrane, ne bi zloupotrijebila na štetu pacijenata. Takođe, potrebno je dalje praćenje

pacijenata koji unose UH u visokom procentu, u smislu eventualnog razvoja hroničnih mikrovaskularnih komplikacija, te njihovog uticaja na kardiovaskularni rizik.

LITERATURA:

1. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. *New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes*. Cell Metab. 2020 Jan 7;31(1):46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31839487; PMCID: PMC6986815.
2. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. *Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process*. J Acad Nutr Diet. 2017 Oct;117(10):1659-1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022. Epub 2017 May 19. PMID: 28533169.
3. Hamdy O, Barakatun-Nisak MY. *Nutrition in Diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Dec;45(4):799-817. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.010. PMID: 27823606.
4. Tascini G, Berio MG, Cerquiglini L, Santi E, Mancini G, Rogari F, Toni G, Esposito S. *Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes*. Nutrients. 2018 Jan 22;10(1):109. doi: 10.3390/nu10010109. PMID: 29361766; PMCID: PMC5793337.
5. THE DCCT Research Group. *Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial*. J. Am. Diet. Assoc. 1993, 93, 768–772.
6. Enander R, Gundeval C, Strömgren A, Chaplin J, Hanas R. *Carbohydrate counting with a bolus calculator improves postprandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps*. Pediatr Diabetes. 2012 Nov;13(7):545-51.
7. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. *Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Feb;2(2):133-40. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70144-X. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24622717.
8. Alfonsi JE, Choi EEY, Arshad T, Sammott SS, Pais V, Nguyen C, Maguire BR, Stinson JN, Palmert MR. *Carbohydrate Counting App Using Image Recognition for Youth With Type 1 Diabetes: Pilot Randomized Control Trial*. JMIR Mhealth Uhealth. 2020 Oct 28;8(10):e22074. doi: 10.2196/22074. PMID: 33112249; PMCID: PMC7657721.
9. Walsh J, Roberts R, Bailey TS, Heinemann L. *Bolus Advisors: Sources of Error, Targets for Improvement*. J Diabetes Sci Technol. 2018 Jan;12(1):190-198. doi: 10.1177/1932296817718213. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28741369; PMCID: PMC5761976.
10. Walsh J, Roberts R, Heinemann L. *Confusion regarding duration of insulin action: a potential source for major insulin dose errors by bolus calculators*. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(1):170-178.
11. Walsh J, Roberts R, Bailey T. *Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels*. J Diabetes Sci Technol. 2010;4(5):1174-1181.
12. Schmidt S, Nørgaard K. J. *Bolus calculators*. Diabetes Sci Technol. 2014 Sep;8(5):1035-41.
13. The MiniMed™ 770G System. Available on <https://www.medtronicdiabetes.com/products/mini-med-770g-insulin-pump-system>
14. CareLink Pro. Dostupno na: <http://professional.medtronicdiabetes.com/carelink-pro-software>.
15. Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. *Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract. 2011;92(1):69-73.

16. Miura H, Sakaguchi K, Okada Y, Otowa-Suematsu N, Yamada T, So A, Komada H, Hirota Y, Kishi M, Takeda A, Tominaga Y, Nakamura T, Kuroki Y, Matsuda T, Iida K, Kajikawa M, Ohara T, Yokota K, Hara K, Tateya S, Tamori Y, Ogawa W. *Effects of Insulin Degludec and Insulin Glargine U300 on Day-to-Day Fasting Plasma Glucose Variability in Individuals with Type 1 Diabetes: A Multicenter, Randomized, Crossover Study (Kobe Best Basal Insulin Study 2)*. *Diabetes Ther*. 2018 Dec;9(6):2399-2406. doi: 10.1007/s13300-018-0523-0. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30341665; PMCID: PMC6250619.
17. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, Maahs DM, *Tamborlane WV; T1D Exchange Clinic Network*. *Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry*. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):971-8. doi 10.2337/dc15-0078. PMID: 25998289.
18. Foster, N.C.; Beck, R.W.; Miller, K.M.; Clements, M.A.; Rickels, M.R.; DiMeglio, L.A.; Maahs, D.M.; Tamborlane, W.V.; Bergenstal, R.; Smith, E.; et al. *State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018*. *Diabetes Technol. Ther*. 2019, 21, 66–72.
19. Sumnik Z, Szypowska A, Iotova V, Bratina N, Cherubini V, Forsander G, Jali S, Raposo JF, Stipančić G, Vazeou A, Veeze H, Lange K; SWEET study group. *Persistent heterogeneity in diabetes technology reimbursement for children with type 1 diabetes: The SWEET perspective*. *Pediatr Diabetes*. 2019 Jun;20(4):434-443. doi: 10.1111/pedi.12833. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30773756.
20. Schmidt S, Nørgaard K. J. *Bolus calculators*. *Diabetes Sci Technol*. 2014 Sep;8(5):1035-41.
21. Kalergis, M.; Pacaud, D.; Strychar, I.; Meltzer, S.; Jones, P.J.; Yale, J.F. *Optimizing insulin delivery: Assessment of three strategies in intensive diabetes management*. *Diabetes Obes. Metab*. 2000, 2, 299–305.
22. Bell, K.J.; Barclay, A.W.; Petocz, P.; Colagiuri, S.; Brand-Miller, J.C. *Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014, 2, 133–140. 29. Trento, M.; Trinetta, A.; Kucich, C.; Grassi, G.; Passera, P.; Gennari, S.; Paganin, V.; Tedesco, S.; Charrier, L.
23. Cavallo, F.; et al. *Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with type 1 diabetes managed by group care*. *J. Endocrinol. Investig*. 2011, 34, 101–105.
24. Schmidt, S.; Meldgaard, M.; Serifovski, N.; Storm, C.; Christensen, T.M.; Gade-Rasmussen, B.; Nørgaard, K. *Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: The BolusCal Study, a randomized controlled pilot study*. *Diabetes Care* 2012, 35, 984–990.
25. Scavone, G.; Manto, A.; Pitocco, D.; Gagliardi, L.; Caputo, S.; Mancini, L.; Zaccardi, F.; Ghirlan-da, G. *Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycemic control in Type 1 diabetic subjects: A pilot study*. *Diabet. Med*. 2010, 27, 477–479.
26. DAFNE Study Group. *Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial*. *BMJ* 2002, 325, 746.
27. Wolpert H, Kavanagh M, Atakov-Castillo A, Steil GM. *The artificial pancreas: evaluating risk of hypoglycaemia following errors that can be expected with prolonged at-home use*. *Diabet Med*. 2016 Feb;33(2):235-42.
28. Riveline JP, Jollois FX, Messaoudi N et al. *Insulin-pump use in everyday practice: data from an exhaustive regional registry in France*. *Diabetes Metab*. 2008 Apr;34(2):132-9.
29. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. *Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR)*. *Diabetes Care* 2011;34:823–7.

30. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, EkoéJM, et al. *Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:19-23.
31. Gray A, Threlkeld RJ. *Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes*. [Updated 2019 Oct 13]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/>
32. Scott SN, Anderson L, Morton JP, Wagenmakers AJM, Riddell MC. *Carbohydrate Restriction in Type 1 Diabetes: A Realistic Therapy for Improved Glycaemic Control and Athletic Performance?* *Nutrients*. 2019 May 7;11(5):1022. doi: 10.3390/nu11051022. PMID: 31067747; PMCID: PMC6566372.
33. Schmidt S, Christensen MB, Serifovski N, Damm-Frydenberg C, Jensen JB, Fløyel T, Størling J, Ranjan A, Nørgaard K. *Low versus high carbohydrate diet in type 1 diabetes: A 12-week randomized open-label crossover study*. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul;21(7):1680-1688. doi: 10.1111/dom.13725. Epub 2019 Apr 21. PMID: 30924570.
34. Turton JL, Raab R, Rooney KB. *Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review*. *PLoS One*. 2018 Mar 29;13(3):e0194987. doi: 10.1371/journal.pone.0194987. PMID: 29596460; PMCID: PMC5875783.
35. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. *The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes*. *Diabet Med*. 2019 Mar;36(3):326-334. doi: 10.1111/dme.13845. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30362180.
36. American Diabetes Association. *Standards of medical care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018;41:S38-S50.

HORMONSKI PREDIKTORI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA

**Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Snježana Popović-Pejičić^{1,2}, Siniša Stanković²,
Gabrijela Malešević^{1,2}, Tamara Dojčinović¹, Aleksandra Marković^{1,2}, Bojana
Carić^{1,2}, Milena Brkić², Lijana Stanivuk³, Vladimir Beronja⁴, Đuro Macut⁵**

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti, Banja Luka, BiH

²Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, BiH;

³Institut za javno zdravlje Republike Srpske, Banja Luka, BiH,

⁴Klinika za kardiologiju, Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske; Banja Luka, BiH

⁵Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija;

SAŽETAK

Dijagnostički kriteriji sindroma policističnih jajnika (PCOS) su još uvijek predmet diskusije, i granične vrijednosti hormonskih parametara, uključujući Anti-Müllerov hormon (AMH) i hiperandrogenizam nisu do kraja određene. Cilj ove studije je bio odrediti hormonski profil PCOS žena i utvrditi najvažnije hormonske parametre u predikciji PCOS. Dizajn studije: Studija slučaj-kontrola. Metode: Studija je obuhvatila 60 žena sa dijagnozom PCOS utvrđenom Rotterdamskim kriterijumima, starosti 18-40 godina. Kontrolnu grupu je činilo 60 zdravih žena iste starosti sa redovnim menstrualnim ciklusima. Urađene su hormonske analize i ultrazvučni pregled male karlice. Određena je dijagnostička tačnost AMH, folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), estradiola, testosterona (T), dehidroepiandrosterone sulfata (DHEAS), sex hormone-binding globulin (SHBG), i indeksa slobodnih androgena (FAI) u predikciji PCOS pomoću logističkog regresionog modela. Rezultati: Žene sa PCOS su imale viši nivo serumskog LH ($p < 0.01$), T ($p < 0.01$), AMH ($p < 0.01$), FAI ($p < 0.01$), DHEAS ($p < 0.01$), estradiola ($p < 0.01$), 17-OH PG ($p < 0.01$) i značajno niži nivo SHBG ($p < 0.01$) i FSH ($p = 0.015$) u odnosu na zdrave kontrole. Pomoću T postignuta je dijagnostička tačnost od 94, 9%, a AMH 81, 7%. Zaključci: Granične vrijednosti T i AMH dobijene u ovoj studijimogu sugerisati dijagnozu PCOS sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Kombinacija hormonskih parametara doprinosi dijagnostičkoj tačnosti u detekciji PCOS.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, hiperandrogenizam, anti-Müllerov hormon, testosteron.

ABSTRACT

Introduction: The diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome(PCOS) are still under discussion, and the hormonal parameters, including anti-Müllerian hormone range and hyperandrogenism, are not determined. The aim of the present study was to characterize hormonal features of PCOS and to establish the most important hormonal parameters for PCOS prediction. Design: A case-control study. Methods: The study included 60 women with PCOS according to the complete Rotterdam criteria, aged 18-40 years. The control group consisted of 60 healthy women with a regular menstrual cycle of the same age. Hormonal assays, and ultrasound of the pelvic organs were performed. The diagnostic accuracy of AMH, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, testosterone (T), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), sex hormone-binding globulin (SHBG) and free androgen

index (FAI) FAI in predicting PCOS was established using a logistic regression model. Results: PCOS women had higher levels of serum LH ($p < 0.01$), T ($p < 0.01$), AMH ($p < 0.01$), FAI ($p < 0.01$), DHEAS ($p < 0.01$), estradiol ($p < 0.01$), 17-OH PG ($p < 0.01$) and significantly lower SHBG level ($p < 0.01$) and FSH level ($p < 0.01$) compared to healthy women. The accuracy of PCOS diagnostics reached 94, 9% using T and 81, 7% using AMH. Conclusions: The results of the study estimate the threshold for AMH and T which could be suggested for use in the PCOS diagnostics with a high sensitivity and specificity. Moreover, the combination of hormonal indexes improved the diagnostic accuracy for the PCOS detection.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, anti-Müllerian hormone, testosterone.

UVOD

Sindrom policističnih jajnika (Polycystic ovary syndrome - PCOS) je heterogen sindrom koji karakteriše hiperandrogenizam i hronična anovulacija. Prevalenca sindroma je od 6-20% kod žena reproduktivne dobi.^{1,2} S obzirom na visoku prevalencu oboljenja, poslednjih decenija jedan od važnijih ciljeva bilo je formulisanje adekvatne definicije PCOS-a i uspostavljanje jasnih dijagnostičkih kriterijuma.

Grupa eksperata Evropskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE, od eng. European Society of Human Reproduction and Embryology) i Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM, od eng. American Society for Reproductive Medicine) u Rotterdamu 2003. godine predložila je da su 2 od 3 kriterija (hronična anovulacija, hiperandrogenizam i ultrazvučno potvrđen policistični izgled jajnika) neophodna za postavljanje dijagnoze PCOS.³

Biohemijski hiperandrogenizam je uobičajena komponenta dijagnostičkih kriterija za PCOS. Međutim, veliki broj dostupnih androgenih markera i indeksa, u kombinaciji sa nedovoljno definisanim cut-off vrijednostima koji ukazuju na androgeni eksces doprinosi dijagnostičkim nedoumicama.

Iako je fokus stavljen na biohemijske i kliničke znake hiperandrogenizma u dijagnostici PCOS, skorašnji podaci su pokazali da povišen nivo Anti-müllerian hormona (AMH), surogat markera broja folikula na ultrazvuku jajnika, može biti važan dodatak hormonskim parametrima za dijagnozu PCOS. Cilj ove studije je bio odrediti relevantne biohemijske markere za dijagnozu PCOS.

ISPITANICI

Istraživanje je provedeno kao studija slučaja-kontrole u Univerzitetskom Kliničkom centru Republike Srpske Banja Luka 2018 godine.

Studijsku grupu (Grupa 1) je činilo 60 žena reproduktivne dobi starosti od 17 do 40 godina u kojih smo postavili dijagnozu PCOS-a prema Rotterdamskim kriterijima: 30 mršavih sa $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ i 30 prekomjerno uhranjenih/gojaznih sa $ITM > 25 \text{ kg/m}^2$.

Kontrolnu grupu (Grupa 2) je činilo 60 zdravih žena reproduktivne dobi starosti od 17 do 40 godina, sa normalnim menstrualnim ciklusima, mešovane po starosti i tjelesnoj masi sa studijskom grupom: 30 mršavih sa $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ i 30 prekomjerno uhranjenih/gojaznih sa $ITM > 25 \text{ kg/m}^2$.

Dijagnoza PCOS je ustanovljena na osnovu Rotterdamskih kriterija Evropskog udruženja za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju/Američkog udruženja za reproduktivnu medicinu (ESHRE/ASRM- European Society of Human Reproduction and Endocrinology / American Society of Reproductive Medicine) iz 2003. Godine.³

Druge bolesti koje imitiraju PCOS (Kušingov sindrom, kogenitalna adrenalna hiperplazija, androgen-sekretujući tumori, hiperprolaktinemija, poremećaj funkcije štitaste žlijezde) isključene su mjerenjem serumskih bazalnih vrijednosti 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), kortizola, prolaktina (PRL) i hormona koji stimulise štitnjaču (TSH).

U kontrolnu grupu su uključene žene koje su u obradi radi planiranoga postupka vantjelesne oplodnje zbog muške neplodnosti. U ovu grupu su uključene žene koje nisu imale poremećaj ciklusa, bez kliničkih ili biokemijskih znakova hiperandrogenizma i bez ultrazvučnog nalaza policističnih jajnika. Nijedna ispitanica u kontrolnoj grupi nije imala endokrinološki poremećaj kao ni ginekološke operacije u anamnezi.

Prije uključjenja u istraživanje svi ispitanici su potpisali informisani pristanak. Istraživanje je provedeno u skladu sa principima Helsinške deklaracije, odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetsko kliničkog centra Republike Srpske.

ODREĐIVANJE HORMONA

Kod svih ispitanika određeni su nivou hormona u intervalu između drugog do petog dana folikularne faze menstrualnog ciklusa, ili bilo kad u slučaju teške oligomenoreje ili amenoreje. Nivoi hormona (testosteron, SHBG, AMH, DHEAS i insulin - našte (I 0'), a zatim tokom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) u 30-om, 60-om, 90-om i 120-om minutu (I 30'; I 60'; I 90'; I 120') su određeni na imunohemijskom metodom elektrohemitoluminiscencije (ECLIA) na analizatoru Cobas e411® (Roche). Dobijene vrednosti izražene su: testosteron u ng/mL, AMH ng/ml, DHEAS u mcg/dL i insulin u mIJ/L sa preciznošću od dvije decimale. Hormoni TSH, fT4, kortizol, E2, LH i FSH su određeni imunohemijskom metodom hemiluminiscencije (CLIA, Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). Dobijene vrednosti izražene su: TSH u mIJ/L, fT4 u pmol/L, kortizol u nmol/L, E2 u pmol/L, FSH u IJ/L, LH u IJ/L sa preciznošću od dvije decimale. Prolaktin je određen na analizatoru ARCHITECT ci8200 (Abbott Diagnostics) i izražen u mIJ/L. Serumski nivo 17-OHP mjerjen je radioimunoesej ispitivanjem (CISBio International, Gif-sur-Yvette, France) i izražen u ng/ml. Osjetljivost, specifičnost, inter-analiza i koeficijenti varijacije unutar testa bili su unutar propisanih granica prema protokolu proizvođača.

Indeks slobodnih androgena (free androgen index-FAI) je izračunat iz ukupnog testosterona i SHBG, uz pomoć formule $[FAI = \text{Testosteron (nmol/L)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/L)}]$, a vrijednost > 8 smatrana je povišenom (Yasmin i sar, 2013)

ULTRAZVUČNI PREGLED JAJNIKA

Kod svih ispitanica urađen je je urađena transvaginalna ultrasonografija u folikularnoj fazi od 3-5 dana menstrualnog ciklusa. Konsenzusom u Rotterdamu postavljeni su sljedeći kriteriji za ultrazvučnu dijagnozu policističnih jajnika: (I) policistični jajnik s 12 ili više folikula 2 – 9 mm u promjeru; (II) povišeni volumen jajnika $>10 \text{ cm}^3$; (III) dostatnost ovih nalaza na samo jednom jajniku.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobijeni rezultati su obrađeni i analizirani primenom deskriptivne statistike za opis podataka i prikazani tabelarno i grafički. Za procenu normalnosti raspodele varijabli korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Za analizu demografskih osobina, karakteristika pacijenata i osobenosti oboljenja korišćene su deskriptivne statističke metode, a njihova distribucija između grupa, kao i značajnost razlike osobenosti između pojedinih grupa je testirana pomoću Pearson-ovog χ^2 -testa sa Bonferroni-jevom korekcijom ili Fisher-ovim egzaktnim testom, Wilcoxon-Mann-Whitney testom, Kruskal-Wallis testom, a razlike između aritmetičkih sredina kontinuiranih podataka su testirane t testom, ANOVA-om ili ekvivalentom u slučaju odstupanja od normalne raspodele. Određen je odds ratio (OR) sa 95% confidence interval (CI) putem logističke regresione metode da bi se odredio uticaj različitih faktora. Multivarijantnom analizom određena je dijagnostička tačnost i cutt-off vrijednosti korištenjem ROC (receiver operator characteristic h) krivulja i izračunavanjem AUC (area under the curve).

REZULTATI

Vrednosti dobijene analizom hormonskog statusa prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Hormonski status pacijentica sa PCOS i zdravih kontrola

	PCOS (n=30)	Kontrole (n=30)	p
LH (mIU/ml)	7.63 ± 4.49	5.60 ± 3.48	<0.01
FSH (mIU/ml)	6.53 ± 1.98	7.57 ± 2.62	0.015
Estradiol (pg/ml)	65.85 ± 47.51	45.37 ± 16.19	<0.01
Bazalni insulin, mU/L	12,26±4,75	10,52±5,79	0,070
Total testosteron (ng/ml)	0.61 ± 0.22	0.27 ± 0.09	<0.01
SHBG (nmol/l)	45.02 ± 25.08	70.35 ± 34.08	<0.01
FAI	6.24 ± 4.74	1.71 ± 1.27	<0.01
DHEAS (mcg/dl)	360.40 ± 133.33	208.65 ± 82.99	<0.01
17-OHP (ng/ml)	1.07 ± 0.73	0.60 ± 0.31	<0.01
AMH (ng/ml)	7.71 ± 4.71	3.69 ± 1.81	<0.01
ACTH (pg/ml)	25.84 ± 14.01	24.36 ± 17.20	0.606
Cortisol (nmol/l)	447.53 ± 133.54	420.59 ± 150.58	0.302
Prolactin (μIU/ml)	343.01 ± 135.33	330.08 ± 163.99	0.639
FT4 (pmol/l)	14.70 ± 1.70	14.79 ± 1.51	0.767
TSH (μIU/ml)	2.43 ± 1.15	2.31 ± 0.93	0.537

LH, luteinizirajući hormon; FSH, folikulo-stimulirajući hormon; SHBG, sex hormon-vezujući globulin; FAI, indeks slobodnih androgena; DHEAS: dehidroepiandrosteron sulfat; 17-OHP: 17-hidroxi progesteron, AMH: Anti-Müllerian hormon; ACTH: adrenokortikotropni hormon; FT4: slobodni tiroksin; TSH: tiroidni stimulirajući hormon. Podaci su prikazani kao mean±SD.

Vrijednosti prolaktina, bazalnog insulina, ACTH i kortizola, nisu se među grupama razlikovali ($p > 0,05$) dok su se LH, FSH, estradiol, testosteron, FAI, DHEAS, SHBG, 17-OH progesteron i AMH statistički značajno razlikovali među ispitivanim grupama ($p < 0,01$; $p = 0,015$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ redom).

Da bi se identifikovale nezavisne varijable koje mogu prediktovati prisustvo PCOS, urađena je univarijantna i multivarijantna regresiona analiza. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi ukupni testosteron, SHBG, FAI, DHEAS, AMH, LH, FSH i estradiol, su bili značajno povezani sa PCOS. U modelu sa navedenim parametrima logistička regresija za navedene faktore na verovatnoću da ispitanici imaju PCOS je statistički bila značajna, $\chi^2(8) = 122.314$, $p < 0.001$. Model je objašnjavao 85.2% slučajeva sa PCOS (R^2 Nagelkerke 0.852) i tačno je klasifikovao 94.2% slučajeva.

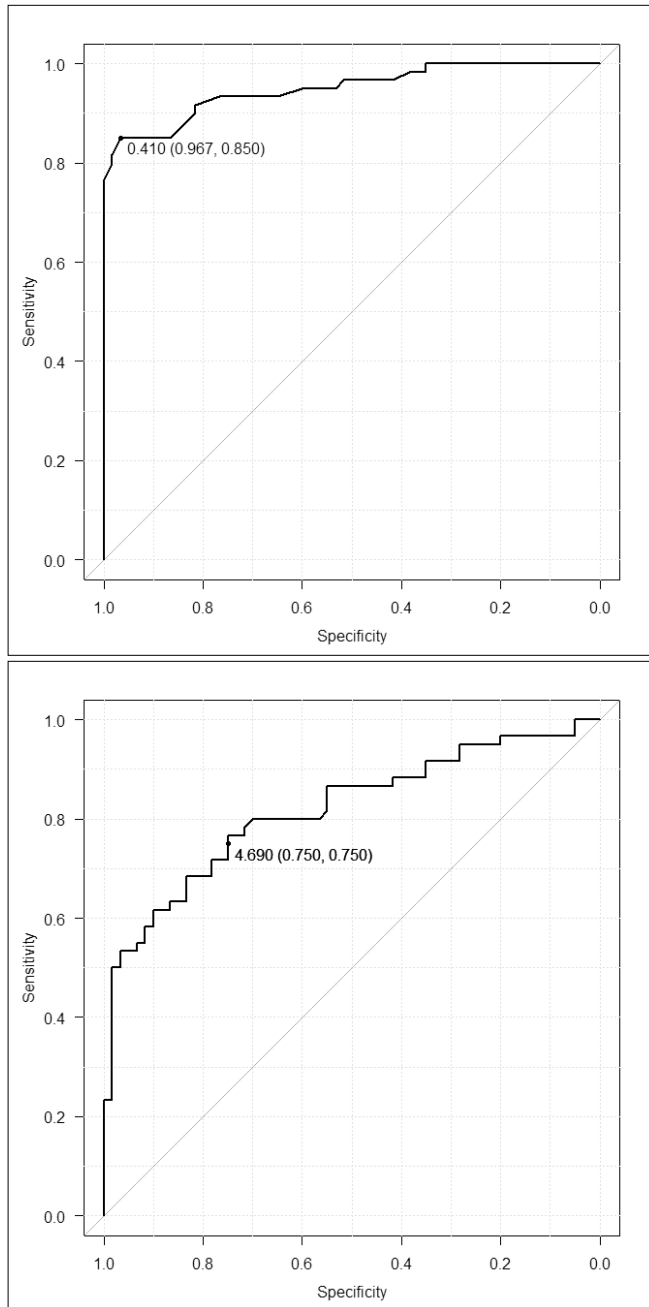
U multivarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori PCOS su se izdvojili testosteron i AMH (Tabela 2) Povećana koncentracija testosterona iznad izračunate cut-off vrednosti je za više od 50 puta podizala verovatnoću za prisutni PCOS (Wald 12.365 (1); $p < 0.001$; OR 63.309 (6.272-639.064).

Pojedinačnu statističku značajnost je imao još AMH, sa rizikom za šest puta većim kod povećane vrednosti (Wald 4.451 (1); $p = 0.035$; OR 6.345 (1.140-35.306)). Vrijednosti FAI su imale tendenciju da doprinose verovatnoći, ali sa nepostignutom statističkom značajnošću - Wald 3.548 (1); $p = 0.06$; OR 19.881 (0.886-446.270).

Tabela 2. Prediktori PCOS u multivarijantnoj regresionoj analizi

Parameter	Wald	OR multivarijantna (CI 95%)	p (OR)	χ^2	p	R^2
Testosteron	12.365	63.309 (6.272-639.064)	<0.001	122.314	<0.001	0.852
SHBG	0.001	1.061 (0.048-23.304)	>0.5			
FAI	3.548	19.881 (0.886-446.270)	0.06			
DHEAS	1.944	3.372 (0.611-18.617)	0.163			
LH	1.093	15.121 (0.093-2460)	0.296			
FSH	1.219	0.375 (0.066-2.140)	0.270			
Estradiol	0.002	0.961 (0.182-5.079)	0.961			
AMH	4.451	6.345 (1.140-35.306)	0.035			

Za svaki od parametara od bitnosti je određena cut off vrijednost uz grafički prikaz sa ROC krivama i AUC vrijednostima (Slika 1).



Slika 1. Receiver operator characteristics (ROC) krive za nivo hormona u predikciji PCOS: (a) anti-Müllerian hormone (AMH) area under the curve (AUC) = 81.7%, (b) Testosteron AUC = 94,9%.

DISKUSIJA

Dijagnostički kriteriji za PCOS nisu do kraja definisani, već su i dalje predmet diskusije.⁴ Iako je biohemijski hiperandrogenizam jedan od ključnih kriterija za postavljanje dijagnoze, nisu precizno utvrđene granične vrijednosti hiperandrogenog stanja. Vrijednosti testosterona takođe često fluktuiraju. Osim toga, određivanje testosterona uveliko zavisi od laboratorijske opreme i reagenasa.

U našoj studiji analizom hormonskog profila pacijentica sa PCOS nađene su više vrijednosti LH, ukupnog testosterona, FAI, 17-OH-progesterona, DHEAS i AMH u poređenju sa kontrolnom grupom, slično rezultatima drugih studija.⁵

Jedna od značajnih odlika PCOS, povezana sa insulinskom rezistencijom i hiperandrogenizmom je snižen nivo SHBG.⁶ U našem istraživanju nađene su značajno niže vrijednosti SHBG kod pacijentica sa PCOS u poređenju sa kontrolnom grupom (45.02 ± 25.08 nmol/l vs. 70.35 ± 34.08 nmol/l; $p < 0.01$), koje su dovele do više vrijednosti FAI (6.24 ± 4.74 vs. 1.71 ± 1.27 ; $p < 0.01$), slično rezultatima drugih autora.⁷

U našem radu nađene su povišene vrijednosti AMH kod pacijentica sa PCOS, što je u skladu sa prethodnim radovima koji su pokazali 2,5-3 puta viši nivo AMH kod žena sa PCOS u odnosu na žene bez PCOS.⁸ Mogućnost korištenja AMH kao neinvazivnog skrining testa u dijagnozi PCOS ispitivana je u brojnim studijama. Yetim et al. su izračunali cut-off vrijednost AMH > 6.10 ng/mL sa senzitivnošću od 92.3% i specifičnošću od 81.1% u dijagnostici PCOS kod djevojaka starosti od 15–20 godina.⁹ U studiji na 102 adolescenta sa PCOS predložena je granična vrijednost AMH > 7.03 ng/mL sa 50.0% senzitivnošću i 70.8% specifičnošću.¹⁰ Prema našim rezultatima, nivo AMH levels > 4.69 ng/mL sa 75% senzitivnošću i 75% specifičnošću može biti jedan od perspektivnih dijagnostičkih testova za PCOS. Nešto niži cut-off kod naših pacijentica može se objasniti većom starošću pacijentica, s obzirom da nivo AMH opada sa starošću i porastom BMI.

S druge strane, korištenje samo nivoa AMH ne pruža dovoljno visoku tačnost u dijagnozi PCOS. Prema našim rezultatima, kombinovana upotreba hormonskih parametara (AMH, FAI, SHBG, testosteron, DHEAS, LH, FSH, estradiol) je značajno bolja u predikciji PCOS od pojedinačne upotrebe ovih parametara. Osim toga mi smo našli visoku prediktivnu vrijednost testosterona od 94% sa senzitivnošću od 85,0% i specifičnošću od 96,7%, u skladu s rezultatima drugih studija.¹¹

ZAKLJUČAK

Kombinovana upotreba hormonskih parametara pokazala je visoku dijagnostičku tačnost u predikciji PCOS. Kao najznačajniji pojedinačni prediktor PCOS, ukupni testosteron je snažan prediktor prisustva hiperandrogenizma u PCOS i diferencijacije PCOS pacijentica od zdravih kontrola. AMH dopunjuje određivanje androgena u biohemijskoj procjeni PCOS i može se u perspektivi razmatrati kao dodatni kriterijum postojećim kriterijima za PCOS.

LITERATURA:

1. Sirmans SM, Pate KA. 2013. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology* 6: 1-13
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO. 2014.

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 171: P1-29.

3. Rotterdam EA-SPCWG. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 81: 19-25.
4. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr. Rev.* 2015;36:487–525. doi: 10.1210/er.2015-1018
5. Tsikouras P., Spyros L., Manav B., Zervoudis S., Poiana C., Nikolaos T., Petros P., Dimitraki M., Koukouli C., Galazios G., et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J. Med. Life.* 2015;8:291–296
6. Gdc N., Kutay S.S., Grmş U., Kavak Z.N., Dnder I. High DHEAS/free testosterone ratio is related to better metabolic parameters in women with PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 2015;31:495–500.
7. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med.* 2020;9(6):1831. Published 2020 Jun 11.
8. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):318–23.
9. Yetim, A.; Yetim, Ç.; Ba,s, F.; Erol, O.B.; Çı ę, G.; Uęar, A.; Darendeliler, F. Anti-Mllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2016, 8, 288–297.
10. Merino, P.M.; Villarroel, C.; Jesam, C.; Lpez, P.; Codner, E. New Diagnostic Criteria of Polycystic Ovarian Morphology for Adolescents: Impact on Prevalence and Hormonal Profile. *Horm. Res. Paediatr.* 2017, 88, 401–407.
11. Yang Y, Qouyang N,Ye Y, Hu Q, Du T, Di N, Xu W, Azziz R, Yang D,Zhao X.The predictive value of total testosterone alone for clinical hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Biomed. Online.*2020. Oct;41 (4):734-742.



INDEKS AUTORA

A

Aleksandar Tepić 81
Aleksandra Đoković 25
Aleksandra Grbić 129
Aleksandra Jotić 40
Aleksandra Marković 32, 38, 100, 115,
122, 137, 148
Aleksandra Nikolić 42
Amila Ključić 59
Ana Jevrić 72
Antonija Verhaz 25
Azra Bureković 53

B

Biljana Nedeljković-Beleslin 28
Bojana Carić 38, 56, 84, 100, 122, 129,
137, 148
Bojan Stanetić 42, 129
Boris Dujaković 75, 77
Branislav Milovanović 25

D

Denis Popović 75
Dragana Bajić 25
Dragana Bubić 72
Dragana Miljić 31
Dragana Puhalo-Sladoje 71
Drenka Šećerov-Zečević 43, 45
Duško Nežić 42
Duško Vulić 8, 42, 43, 45

Đ

Đuro Macut 23, 148

E

Emil Vujić 73

G

Gabrijela Malešević 35, 38, 84, 115,
122, 129, 137, 148
Garbrijela Malešević 100
Goran Bokan 76
Gordana Bukara-Radujković 58, 60,
108
Gordana Rakita 70, 137

I

Irma Ovčina 75
Ivan Soldatović 31
Ivona Risović 49, 84, 100, 115, 129

J

Jasmina Ćirić 27
Jasmina Mrgud 72
Jelena Jovanić 73

K

Katarina Lalić 34, 44

L

Lea Duvnjak 39
Lijana Stanivuk 148
Ljiljana Kos 129
Ljiljana Stanivuk 84, 137
Ljubinka Božić Majstorović 75

M

Marina Nikolić-Đurović 31
Marina Tomanić 66
Marko Šimunović 57
Marko Stojanović 31
Mernisa Tobudić 59
Milan Petakov 31
Milena Brkić 38, 52, 67, 70, 100, 122,

129, 137, 148

Milena Mitrović 51

Milica Medić-Stojanoska 22

Milica M. Pešić 29

Miloš Stojanović 33

Miloš Stojiljković 42

Miloš Žarković 26

Milovan Bojić 42

Miodrag Ostojić 25, 42

Mirjana Bojić 70

Mirjana Doknić 31

Mirjana Šumarac-Dumanović 47

Mithad Hajder 36

N

Nataša Filipović-Subotić 64

Nataša S. Ivanović 65

Nebojša M. Lalić 20, 41, 42

Nikolina Bosančić 73

Nina Pejičić 84

O

Olivera Čančar 71

Olivera Ljuboja 60

P

Peđa Kovačević 25

R

Rajko Igić 42

Ranko Škrbić 42

S

Sandra Pekić 30, 31

Siniša Stanković 24, 148

Sladana Jovanović 25

Slobodan Tomanić 66

Snežana Mališ 71

Sniježana Hasanbegović 59

Snježana Popović-Pejičić 38, 42, 45,
84, 100, 115, 129, 137, 148

Svetlana Jelić 37

Svetlana Vujović 46

Svetozar S. Damjanović 21

T

Tamara Dojčinović 67, 70, 122, 137,
148

Tamara Kovačević-Preradović 42, 55,
129

Tanja Glamočanin 76

Tatjana Krajnović 25

Tatjana Milenković 48

V

Valentina Soldat-Stanković 38, 50, 70,
73, 84, 100, 122, 129, 137, 148

Veselin Škrabić 57

Vesna Dimitrijević-Srećković 31

Vesna Miljković 60

Vesna Stanojević 71

Vladimir Beronja 73, 78, 148

Vlado Đajić 25, 42

Vlastimir Vlatković 54, 115

Vojislav Vukašinović 73

Z

Zoran Mavija 23

Zvezdana Jeumović 31

