



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

## **2. KONGRES ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

2nd ENDOCRINOLOGY AND DIABETOLOGY CONGRESS OF  
REPUBLIC OF SRPSKA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

## **KNJIGA SAŽETAKA I ODABRANIH RADOVA U CJELOSTI**

Banja Luka, 09-12.03.2017.

[www.uedrs.org](http://www.uedrs.org)

Jednom dnevno  
**TRESIBA**<sup>®</sup>  
ULTRADUGO  
DJELOVANJE<sup>3,4</sup>

**SADA  
ODOBRENA** ✓  
UPOTREBA KOD DJECE  
OD 1 GODINE STAROSTI  
I ADOLESCENATA<sup>3,5</sup>

3,5%

74%

## KONTROLISANO SNIZITE HbA<sub>1c</sub>

- Efikasno smanjenje HbA<sub>1c</sub><sup>1,2</sup>
- Niži rizik od noćnih hipoglikemija vs inzulini glargin U100<sup>1,2\*</sup>
- Fleksibilna primjena u bilo koje doba dana, ukoliko je to potrebno<sup>3\*</sup>  
...jednom dnevno

\*Vrijedi samo za odraslu populaciju

Sažetak karakteristika lijeka se nalazi u sklopu promotivnog štanda i možete ga dobiti od predstavnika kompanije Novo Nordisk.

Reference: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1298-304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1293-297. 3. Tresiba(R) - Rezime karakteristika lijeka, mart 2015. 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(8):2104-2114. 5. Thalange N, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.



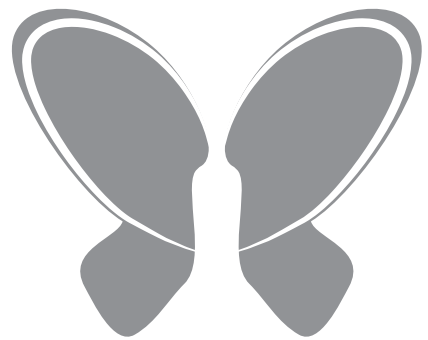
mijenjamo  
dijabetes

Mi u kompaniji Novo Nordisk mijenjamo dijabetes. Našim pristupom razvoju terapije, našom posvećenošću da djelujemo profitabilno i etično na našem putu pronalaska lijeka.

Mart 2017  
©2017 Novo Nordisk Pharma d.o.o.

BA/TB/0117/0039

**TRESIBA**<sup>®</sup>  
degludek inzulini [rDNK porijeklo] injekcija



**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**

## **2. KONGRES ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

2nd ENDOCRINOLOGY AND DIABETOLOGY CONGRESS OF  
REPUBLIC OF SRPSKA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

Kulturni centar "Banski dvor"  
Banja Luka, 09-12.03.2017.

## **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

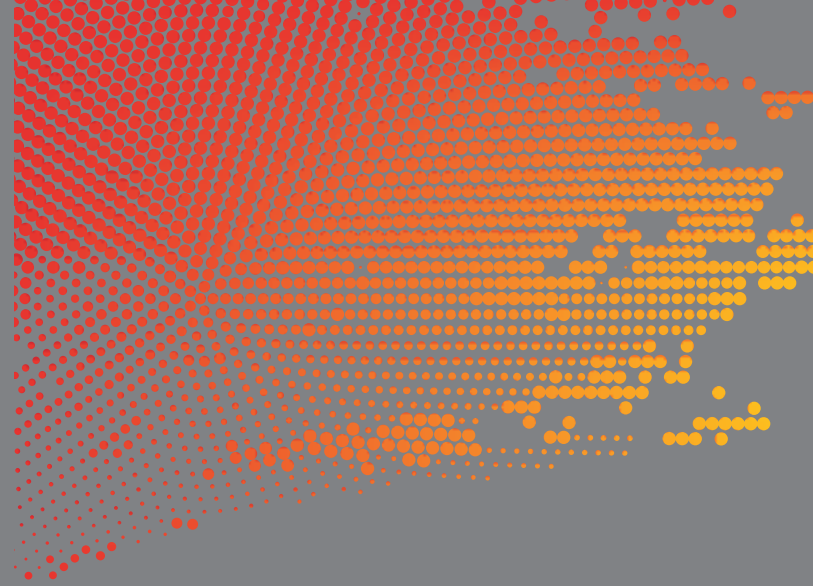
MALINOVIĆ I MALINOVIĆ SP BANJA LUKA

## TIRAŽ

500 primjeraka

## ŠTAMPA

VILUX štamparija



CIP - Каталогизacija y 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 (2 ; 2017 ; Бања Лука)

Knjiga sažetaka i odabranih radova u cjelosti / 2. Kongres  
endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim  
učešćem, Banja Luka, 09-12.03.2017. =2nd 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, 2017 (Banja Luka : Vilux). - 324 str. : ilustr. ; 25 cm

Radovi na srp. i engl. jeziku. - Tiraž 500. - Bibliografija uz svaki rad. -  
Registar.

ISBN 978-99976-706-0-1

COBISS.RS-ID 6364696

ISBN 978-99976-706-0-1



9 789997 670601

## **PREDSJEDNIK KONGRESA**

**Prof. dr Snježana Popović-Pejičić**

## **GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK**

**Prof. dr Snježana Popović-Pejičić**

## **SEKRETARI**

Mr sc. med. Gabrijela Malešević  
Mr sc. med. Valentina Soldat Stanković  
Dr sc. med. Bojana Carić

## **NAUČNI ODBOR**

### **Predsjednik**

**Prof. dr Snježana Popović-Pejičić**

### **Članovi**

**Akademik Nebojša Lalić**

**Akademik Dragan Micić**

**Prof. dr Duško Vulić, dopisni član ANURS**

**Prof. dr Svetozar Damjanović**

**Prof. dr Andrej Janež**

**Prof. dr Ljiljana Lakić**

## **RECENZENTI**

**Prof. dr Duško Vulić**

dopisni član ANURS  
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**

Dr Dragan Bogdanić  
Ministar zdravlja i socijalne zaštite u Vladi Republike Srpske

Prof. dr Jasmin Komić  
Ministar nauke i tehnologije u Vladi Republike Srpske

Akademik Rajko Kuzmanović  
predsjednik Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske

Akademik Drenka Šećerov Zečević  
predsjednik Odbora za kardiovaskularnu patologiju ANURS

Akademik Dragan Danelišen  
sekretar Odjeljenja medicinskih nauka ANURS

Akademik Vladimir Kanjuh  
predsjednik Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU

Prof. dr Milan Mataruga  
rektor Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Radisav Grujić  
rektor Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Prof. dr Ranko Škrbić  
dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Milan Kulić  
dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Prof. dr Mirko Stanetić  
direktor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

Prof. dr Veljko Marić  
direktor Univerzitetske bolnice Foča

Prof. dr Gordana Tešanović  
direktor JZU Dom zdravlja Banja Luka

Prim. dr Goran Talić  
direktor Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“

Mr sc. Igor Radojičić  
gradonačelnik Grada Banja Luka

## PROGRAMSKI ODBOR

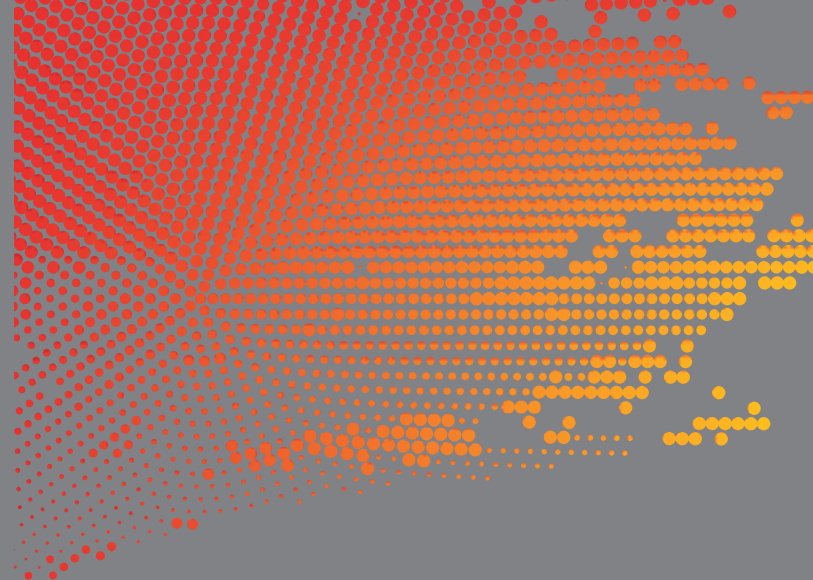
Akademik Vladimir Kanjuh  
Akademik Miodrag Ostojić  
Prof. dr Asimina Mitrakou  
Prof. dr Katarina Lalić  
Prof. dr Aleksandra Jotić  
Prof. dr Aleksandra Kendereški  
Prof. dr Svetlana Vujović  
Prof. dr Vesna Dimitrijević- Srečković  
Prof. dr Milica Pešić  
Prof. dr Slobodan Antić  
Prof. dr Milena Mitrović  
Prof. dr Edita Stokić  
Prof. dr Milan Petakov  
Prof. dr Miloš Žarković  
Prof. dr Jasmina Ćirić  
Prof. dr Marina Nikolić-Đurović  
Prof. dr Mirjana Šumarac Dumanović  
Prof. dr Saša Živić  
Prof. dr Lea Duvnjak  
Prof. dr Darko Kaštelan

Prof. dr Tatjana Milenković  
Prof. dr Vlado Đajić  
Prof. dr Mithat Hajder  
Prof. dr Velija Zeliya Ašimi  
Prof. dr Azra Bureković  
Prof. dr Sniježana Hasanbegović  
Doc. dr Aleksandra Grbić  
Doc. dr Gordana Bukara- Radujković  
Doc. dr Tamara Kovačević-Preradović  
Doc. dr Dario Rahelić  
Doc. dr Biljana Beleslin  
Doc. dr Sandra Pekić  
N. S. prim. dr sc. med. Snežana Polovina  
Ass. dr sc. med. Dragana Miljić  
Ass. mr sc. med. Milena Brkić  
Dr sc. med. Bojana Carić  
Mr sc. med. Valentina Soldat Stanković  
Mr sc. med. Gabrijela Malešević  
Mr sc. med. Ivona Risović

## ORGANIZACIONI ODBOR

Prim. dr Mladen Blagojević  
Prim. dr Vesna Jelača  
Prim. dr Gordana Grubor  
Prim. dr Dragomir Berić  
Prim. dr Marina Tomanić  
Prim. dr Slavica Turjanjanin  
Prim. dr Snežana Mališ  
Prim. dr Radmila Nogo  
Prim. dr Mirjana Todorović  
Dr Nataša Ivanović  
Dr Aleksandra Kamburov-Ćećež  
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 Milan Grubor  
Dr Tamara Knežević  
Dr Gordana Rakita  
Dr Ana Jevrić  
Dr Nataša Filipović-Subotić  
Dr Dragana Bubić



# SADRŽAJ

**PREDAVANJA PO POZIVU .....23**

P1_RAZVOJ DIJABETOLOŠKE SLUŽBE U REPUBLICI SRPSKOJ .....	24
S. Popović-Pejičić	
P2_ADVANCES ON ARTIFICIAL PANCREAS. ....	25
A. Mitrakou	
P3_RAZVOJ ATEROSKLEROZE U TIPU 2 DIJABETESA: SPECIFIČNOSTI METABOLIČKIH UTICAJA .....	26
N. M. Lalić	
P4_HPA OSOVINA I STARENJE .....	27
S. Damjanović	
P5_MULTITUMORSKI SINDROMI .....	28
S. Damjanović	
P6_PRIMARNI ALDOSTERONIZAM.....	29
J. Ćirić	
P7_ULOGA GASTROINTESTINALNE MIKROBIOTE U KONTROLI ENERGETSKOG METABOLIZMA I NASTANKU METABOLIČKIH POREMEĆAJA I BOLESTI .....	30
S. Jelić	
P8_DIABETES AND OSTEOPOROSIS - DIAPOROSIS.....	31
D. Rahelić	
P9_NOVE SMJERNICE U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU INCIDENTALOMA NADBUBREŽNIH ŽLIJEZDA.....	32
D. Kaštelan	
P10_KLINIČKI ASPEKTI DIJAGNOSTIKE TIROIDNIH NODUSA .....	33
M. Žarković	
P11_KOGNITIVNE FUNKCIJE U HAŠIMOTO TIREOITISU .....	34
M. Nikolić-Đurović	
P12_TERAPIJA GREJVSOVE ORBITOPATIJE- NOVE EUGOGO PREPORUKE .....	35
B. Nedeljković Beleslin	
P13_HIPERTENZIJA U KLIMAKTERIJUMU.....	36
S. Vujović	
P14_BENIGNE BOLESTI DOJKE U REPRODUKTIVNOJ DOBI ŽENE .....	37
M. Brkić	
P15_DEFICIT TESTOSTERONA TOKOM STARENJA: MITOVI, ČINJENICE I KONTROVERZE .....	38
A. Kendereški	
P16_EREKTILNA DISFUNKCIJA I MUŠKI INFERTILITET .....	39
Z. Velija Ašimi	

P17_POVEZANOST SISTEMSKE INFLAMACIJE SA PREDIJABETESOM KOD PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU .....	40
V. Soldat-Stanković, G. Malešević, S. Stanković, S. Popović-Pejičić	
P18_ZNAČAJ ODREĐIVANJA SUROGAT MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA. ....	41
G. Malešević, V. Soldat-Stanković, S. Stanković, S. Popović-Pejičić	
P19_ODREĐIVANJE JAČINE GLOMERULARNE FILTRACIJE KOD OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIP 2 PRIMJENOM RAZLIČITIH METODA IZRAČUNAVANJA.....	42
I. Risović, S. Popović-Pejičić, V. Vlatković	
P20_TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM U REPUBLICI SRPSKOJ: KLINIČKI ZNAČAJ UPOTREBE PROFESIONALNOG SOFTVERA ZA PRAĆENJE LIJEČENJA DIJABETESA TIP 1 ....	43
B. Carić, B. Vuković, J. Malinović Pančić, T. Knežević, D. Đekić, S. Popović-Pejičić	
P21_HIPERPARATIREOIDIZAM-DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	44
M. Petakov	
P22_IZAZOVI I KONTROVERZE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI AKROMEGALIJE .....	45
A. Grbić	
P23_KRANIOFARINGEOM.....	46
S. Pekić	
P24_HIPOPITUITARIZAM I HIPONATREMIJA .....	47
D. Miljić	
P25_DIJABETESNA NEFROPATIJA- RANA DIJAGNOSTIKA I ADEKVATAN IZBOR ANTIDIJABETESNE TERAPIJE.....	48
S. Antić	
P26_INSULINSKA REZISTENCIJA U TIPI 1 DIABETES MELITUSA-POTENCIJALNI BENEFITI NEINSULINSKE TERAPIJE .....	49
M. Mitrović	
P27_DIJABETESNO STOPALO.....	50
Lj. Lakić	
P28_KLINIČKO ISPITIVANJE AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA .....	51
V. Đajić	
P29_GOJAZNOST I NASTANAK TIP 2 DIJABETESA .....	52
N. M. Lalić	
P30_GOJAZNOST I RAZVOJ KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	53
D. Micić	
P32_DIJABETES I MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE –MOGUĆNOSTI PREVENTIVNE INTERVENCIJE .....	54
S. Popović-Pejičić, D. Vulić	



P33_ DIJABETES I KORONARNA BOLEST: KAKO POBOLJŠATI SEKUNDARNU PREVENCIJU? .....	55
D. Vulić, D. Šećerov Zečević, S. Popović Pejičić, D. Đekić	
P34_ GESTACIJSKI DIJABETES. ....	56
A. Jotić	
P35_ NEW CHARACTERISTICS IN DIABETES TREATMENT. ....	57
T. Milenković	
P36_ BODY WEIGHT CHANGES IN NEW THERAPY OF TYPE 2 DIABETES .....	58
A. Janež	
P37_ GLP-1 AGONIST/SGLT2 INHIBITOR COMBO THERAPY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS .....	59
L. Duvnjak	
P38_ LEČENJE GOJAZNOSTI – AKTUELNO STANJE I TERAPIJSKE PERSPEKTIVE ...	60
D. Micić	
P39_ DA LI JE GOJAZNOST BOLEST? .....	61
M. Šumarac-Dumanović	
P40_ KOMORBIDITETI GOJAZNOSTI I BARIJATRIJSKA HIRURGIJA .....	62
S. Polovina	
P41_ NEUOBIČAJENI ASPEKTI GOJAZNOSTI .....	63
E. Stokić	
P42_ FARMAKOLOŠKI PRISTUP DISLIPIDEMIJAMA U DIJABETESU .....	64
K. Lalić	
P43_ METABOLIČKI I IMUNOLOŠKI ASPEKTI ATEROTROMBOZE U METABOLIČKOM SINDROMU I TIP 2 DIJABETESU .....	65
M. Hajder	
P44_ ORALNI ANTIDIJABETICI U PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU .....	66
M. M. Pešić	
P45_ DA LI IMA NOVINA U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU METABOLIČKOG SINDROMA? .....	67
A. Bureković	
P46_ SAVREMENA TERAPIJA HIPERGLIKEMIJE U TIPU 2 DIJABETESA: PORUKE STUDIJA KARDIOVASKULARNIH ISHODA .....	68
N. M. Lalić	
P47_ ZNAČAJ INDIVIDUALNE KONTROLE GLIKEMIJE U PREVENCIJI I LIJEČENJU DIABETESA TIP 2: OD PREPORUKA DO DILEMA .....	69
S. Popović-Pejičić	
P49_ ASIMPTOMATSKA ISHEMIJSKA BOLEST SRCA: DA LI JE STRATIFIKACIJA RIZIKA PUTEM NEINVAZIVNIH TESTOVA MOGUĆA I EFEKTIVNA? .....	70
T. Kovačević-Preradović, B. Stanetić, M. Ostojić	

P50_ NEONATLNO PROGRAMIRANJE ADULTNIH BOLESTI .....	71
S. Živić, S. Stanković, V. Cvetković, J. Vučić, K. Vasić, D. Milojević	
P51_ BUDUĆNOST KONTINUIRANOG MONITORINGA GLIKEMIJE KOD DJECE SA DIJABETES MELITUSOM TIP 1 .....	72
G. Bukara-Radujković	
P52_ INZULINSKA PUMPA U TERAPIJI TIP 1 DIABETES MELLITUSA DJECE I OMLADINE .....	73
S. Hasanbegović	
P53_ GOJAZNOST I PREDIJABETES-SPECIFIČNOSTI KOD DECE I ADOLESCENATA ..	74
V. Dimitrijević Srečković	

## **ORALNE PREZENTACIJE .....**

OP1_ POSTOJI LI STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA U GLIKOREGULACIJI NA TRI TERAPIJSKA REŽIMA? .....	78
N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković	
OP2_ POVEZANOST KOŽNIH PROMJENA I KOMPONENTI METABOLIČKOG SINDROMA .....	79
R. Nogo, Š. Gordana, D. Borovčanin	
OP3_ KARAKTERISTIKE ISPOLJAVANJA METABOLIČKOG SINDROMA KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA I KORONARNOM BOLEŠĆU .....	80
M. Tomanić, J. Milekić, N. Filipović – Subotić, R. Bambulović – Petrović	
OP4_ DVOGODIŠNJE PRAĆENJE PACIJENATA NA TERAPIJI DPP4 INHIBITORIMA ..	81
V. Jelača, A. Jevrić	
OP5_ STRES I POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLIJEZDE .....	82
S. Mališ, S. Turanjanin, O. Čančar, M. Kovačević, V. Prodanović, J. Vladičić Mašić, N. Dukić, D. Sokolović	
OP6_ SKRINING POREMEĆAJA METABOLIZMA GLUKOZE KOD PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU .....	83
D. Đekić, D. Vulić, A. Grbić, B. Gašić, B. Horozić, G. Topić, N. Šobot, T. Knežević	
OP7_ NIVO TSH KOD ŽENA SA STERILITETOM -RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNA STUDIJA .....	84
D. Biuković, G. Mikač, S. Popović-Pejičić	
OP8_ OD HIPOGLIKEMIJE DO DIJAGNOZE SINDROMA PREKIDA HIPOFIZNE PETELJKE .....	85
T. Knežević, A. Grbić, M. Bojić, D. Đekić, G. Malešević	
OP9_ DIABETES MELLITUS I KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA KOD PACIJENATA SA TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM .....	86
D. Lončar, M. Hajder, S. Husarić, J. Pašić, L. Jašarević, J. Šehić-Merić, D. Mršić	

OP10_ŠIHANOV SINDROM I AKUTNA BUBREŽNA SLABOST KAO POSLJEDICA POSTPARTALNE HEMORAGIJE . . . . .	87	OP22_ZNAČAJ SMANJENE FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLIJEZDE NA METABOLIZAM I GRAVIDITET U ŽENA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA (PCOS) . . . . .	99
D. Mičić Zrnić, B. Gašić, M. Grujičić, V. Soldat Stanković, V. Vlatković, I. Balaban		M. Brkić, G. Vujić, D. Erceg, A. Cerić, Z. Vrhovac	
OP11_BECKWITH WIEDEMANNOV SINDROM (BWS)-PRIKAZ SLUČAJA . . . . .	88	OP23_DIREKTNJA PROCIJENA REFERENTNIH INTERVALA ZA HORMONE ŠTITNE ŽLIJEZDE U REPUBLICI SRPSKOJ . . . . .	100
Lj. Solomun, D. Jojić, G. Bukara –Radujković, N. Marić, B. Solomun		B. Mirjanić-Azarić, S. Avram, T. Stojaković-Jelisavac, D. Stojanović, M. Petković, N. Bogavac-Stanojević	
OP12_DIFERENCIRANJE PRIMARNOG OD SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA. . . . .	89	OP24_ZNAČAJ HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA KOSTNU GUSTINU U PREVREMENOJ INSUFICIJENCIJI OVARIJUMA .	101
N. Rašeta, V. Aksentić		M. Brkić, S. Vujović, M. Ivović, Lj. Marina, A. Grbić, Z. Vrhovac	
OP13_SEKUNDARNI HIPERPARATIREOIDIZAM, METABOLIZAM KALCIJUMA I FOSFATA I ISHOD LIJEČENJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI . . . . .	90	OP25_PROCIJENA FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE KOD ŽENA U POSTMENOPAUI . . . . .	102
V. Vlatković, D. Vojvodić, I. Risović, B. Gašić, M. Grujičić, D. Zrnić-Mičić, G. Topić		R. Bijelić	
OP14_UTICAJ PARAMETARA KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE NA VRIJEDNOSTI PARATIREOIDNOG HORMONA KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI . . . . .	91	OP26_SOCIO-DEMOGRAFSKE, ANTROPOMETRIJSKE I BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI U REPUBLICI SRPSKOJ. . . . .	103
I. Risović, S. Popović-Pejičić, A. Arežina, D. Bubić, M. Aničić, D. Berić		Lj. Stanivuk, S. Popović-Pejičić, D. Stojisavljević, V. Petrović	
OP15_PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA DIJABETESNE NEFROPATIJE: KADA I ZAŠTO? . . . . .	92	OP27_REZIDUALNI EFEKTI KRATKOTRAJNE INTENZIVIRANE INSULINSKE TERAPIJE NA SEKRETORNU SPOSOBNOST BETA – ČELIJA U BOLESNIKA SA TIPOM 2 DIABETES MELLITUSA I SEKUNDARNIM NEUSPJEHOM ORALNE TERAPIJE . . . . .	104
M. Grujičić, V. Vlatković, D. Vojvodić, B. Gašić, D. Zrnić-Mičić, G. Topić, D. Đukić		A. Grbić, M. Brkić, S. Savić	
OP16_ANTIINFLAMATORNA TERAPIJA DIJABETESA TIP 2. . . . .	93	OP28_UTICAJ DUŽINE TRAJANJA I REGULISANOSTI DIABETES MELLITUS-A NA POJAVU KOMPLIKACIJA NA DONJIM EKSTREMITETIMA . . . . .	105
M. Blagojević		S. Novaković Bursać, S. Jandrić, G. Talić	
OP17_MODERNA TEHNOLOGIJA POBOLJŠAVA METABOLIČKU KONTROLU DJECE SA DIJABETES MELLITUSOM TIP 1. . . . .	94	OP29_UTICAJ NAVIKA U ISHRANI NA POJAVU GESTACIJSKOG DIJABETESA. . . . .	106
G. Bukara-Radujković, V. Miljković, D. Subotić, D. Rajin		V. Rudić Grujić, S. Popović Pejičić, M. Grabež, N. Vasiljević, A. Prtina	
OP18_UTICAJ TRAJANJA BOLESTI NA INSULINSKU SENZITIVNOST U TIPOU 1 DIJABETESA . . . . .	95	OP30_RAZLIKE U ZDRAVSTVENOM PONAŠANJU ZDRAVE ODRASLE POPULACIJE I POPULACIJE OBOLJELE OD DIJABETESA U REPUBLICI SRPSKOJ . . . . .	107
Đ. S. Popović, M. Mitrović, D. S. Tešić, D. Tomić-Naglić, B. Vuković, D. Tomić, D. Benc, S. Pejaković, J. Prodanović, E. Stokić		D. Stojisavljević, S. Popović-Pejičić, Lj. Stanivuk, Lj. Jandrić	
OP19_ZNAČAJ ODREĐIVANJA GLIKEMIJE JEDAN SAT NAKON ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM U DETEKCIJI PROATEROGENOG KARDIOMETABOLIČKOG PROFILA U GOJAZNIH OSOBA. . . . .	96	OP31_POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA SA POJAVOM KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I DIJABETASA . . . . .	108
Đ. S. Popović, D. Tomić-Naglić, M. Mitrović, M. Medić- Stojanoska, J. Novaković-Paro, R. Pejin, I. Bajkin, T. Ičin, B. Vuković, E. Stokić		V. Petrović, S. Popović-Pejičić, Lj. Stanivuk	
OP20_UTICAJ MIKRO I MAKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA NA KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA SA DIABETES MELLITUS-OM TIP 2. . . . .	97	OP32_EFEKTI PRIMJENE KLINIČKOG VODIČA NA KONTROLU GLIKEMIJE U TIPOU 2 DIJABETESA. . . . .	109
K. Stanetić, V. Kević, S. Savić, G. Tešanović		S. Savić, G. Tešanović, K. Stanetić	
OP21_EUROSONOGRAFIJA PERIFERNIH NERAVA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU DIJABETES MELLITUSA . . . . .	98		
E. Uri, J. Šamu, R. Milanović			

OP33\_PREVALENCA BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE NA  
PODRUČJU OPŠTINE LAKTAŠI - JAVNO ZDRAVSTVENI  
PROBLEM DANAŠNJICE, DA ILI NE? ..... 110  
Lj. Šormaz, Ž. Pećanac, V. Kukić, Ž. Cvijetić

**POSTER PREZENTACIJE ..... 113**

PP1\_SPONTANA TRUDNOĆA KOD TARNER  
MOZAICIZMA S PRETHODNIM REKURENTNIM SPONTANIM POBAČAJIMA. .... 114  
G. Malešević, M. Brkić, A. Grbić, V. Soldat-Stanković B. Carić,  
T. Knežević,  
S. Popović-Pejičić

PP2\_SEPTO-OPTIČKA DISPLAZIJA KAO UZROK  
KONGENITALNOG HIPOPITUARIZMA ..... 115  
V. Soldat-Stanković, S. Popović-Pejičić, B. Carić, G. Malešević,  
A. Grbić,  
M. Brkić

PP3\_TRETMAN DJECE SA KONGENITALNOM ADRENALNOM HIPERPLAZIJOM .... 116  
G. Bukara-Radujković, V. Miljković

PP4\_APLASTIČNA ANEMIJA UDRUŽENA S  
POLIGLANDULARNIM AUTOIMUNIM SINDROMOM TIP 2 ..... 117  
D. Mandić, V. Soldat-Stanković, L. Nežić

PP5\_POVOLJAN UTICAJ INSULINA DEGLUTEKA NA  
ATAKE TEŠKE HIPOGLIKEMIJE U NESTABILNOM DMT2 ..... 118  
M. Brkić, G. Malešević, A. Grbić, S. Popović Pejičić, Z. Vrhovac, Z. Dardić

PP6\_PRIMJENA GLP-1 ANALOGA KOD PACIJENTA SA  
UDRUŽENOM HIPOTALAMUSNOM GOJAZNOSTI I ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2. .... 119  
B. Carić, J. Malinović Pančić

PP7\_ULOGA CISTATINA C KAO MARKERA  
KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD OBOLJELIH OD  
DIABETES MELLITUSA TIP 2 ..... 120  
I. Risović, S. Popović Pejičić, V. Vlatković

PP8\_BUBREG KAO ENDOKRINI ORGAN –  
SUPSTITUCIONA TERAPIJA ERITROPOETINOM ..... 121  
D. Vojvodić, V. Vlatković, B. Gašić, M. Grujičić, D. Zrnić-Mićić, G. Topić

PP9\_PROCIJENA STEPENA GLIKOREGULACIJE I  
KVALITETA SAMONJEGE OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUS-A TYP 2 ..... 122  
S. Savić, K. Stanetić, J. Mitrović, I. Bežurić, S. Janković, M. Volaš Tovirac

PP10\_FINDRISC UPITNIK KAO METODA SKRININGA  
DIABETES MELLITUSA TIP 2 NA PRIMARNOM NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE .. 123  
S. Savić, B. Stojković, Ž. Bošnjak, G. Tešanović, K. Stanetić

PP11\_UPOTREBA PAID UPITNIKA KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI ..... 124  
V. Petrović, V. Vidaković, N. Jelisavac

PP12\_HIPERINSULINIJSKA HIPOGLIKEMIJA KOD  
71-GODIŠNJEG PACIJENTA SA POSTAVLJENOM  
SUMNJOM NA HIPERPLAZIJU B-ĆELIJA TIJELA I REPA  
PANKREASA- PRIKAZ SLUČAJA ..... 125  
J. Malinović Pančić, B. Carić, B. Popović

PP13\_POLIGLANDULARNI AUTOIMUNI SINDROM TIP III- PRIKAZ SLUČAJA ..... 126  
J. Malinović Pančić, B. Carić

PP14\_POBOLJŠANJE KVALITETA ŽIVOTA SA PRIMJENOM DEGLUDEKA ..... 127  
V. Jelača, A. Jevrić

PP15\_PRAVIM ODABIROM DO CILJA-PRIKAZ SLUČAJA ..... 128  
V. Jelača, A. Jevrić

PP16\_CUSHINGOV SINDROM I AKUTNI RESPIRATORNI  
DISTRES SINDROM KAO AKUTNA KOMPLIKACIJA ..... 129  
N. Filipović-Subotić, A. Grbić

PP17\_RAPIDNI RAZVOJ DIJABETESNE NEFROPATIJE. .... 130  
J. Milekić, S. Popović-Pejičić, M. Grujičić, A. Čegar

PP18\_KORELACIJA IZMEĐU NEREGULISANE ŠEĆERNE  
BOLESTI I SRČANE INSUFICIJENCIJE ..... 131  
J. Milekić, B. Prodanović, S. Petković, A. Čegar, M. Tomanić

PP19\_SITAGLIPTIN+METFORMIN OPTIMALNA  
GLIKOREGULACIJA 54 NEDELJE I DUŽE KOD MLADE GOJAZNE BOLESNICE. .... 132  
N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković

PP20\_REZULTATI PRIMJENE KOMPLEKSNE FIZIKALNE  
TERAPIJE KOD PACIJENTICE SA DIJABETESNOM POLINEUROPATIJOM. .... 133  
S. Petković, B. Prodanović, N. Nuždić, A. Kovačević Gašić Kajkut, J. Pucar-Nikolić

PP21\_EFEKAT ALFA- LIPOINSKE KISELINE NA DIJABETESNU POLINEUROPATIJU .. 134  
J. Nikolić-Pucar; Z. Bajić; A. Kovačević-Gašić-Kajkut; D.  
Živanić; D. Bojinović-Rodić, Lj. Lakić

PP22\_PROCIJENA KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA  
OBOLJELIH OD DIJABETES MELLITUS-A TIP 2 ..... 135  
K. Stanetić, V. Kević, S. Savić, G. Tešanović

PP23\_RABDOMIOLIZA NAKON EKSTREMNE FIZIČKE AKTIVNOSTI ..... 136  
D. Bubić

PP24\_PREVALENCIJA DIJABETES MELITUSA TIP 2 U  
POPULACIJI STARIJIH OSOBA SA RAZLIČITIM KATEGORIJAMA GOJAZNOSTI ..... 137  
S. Todorović, D. Miljković

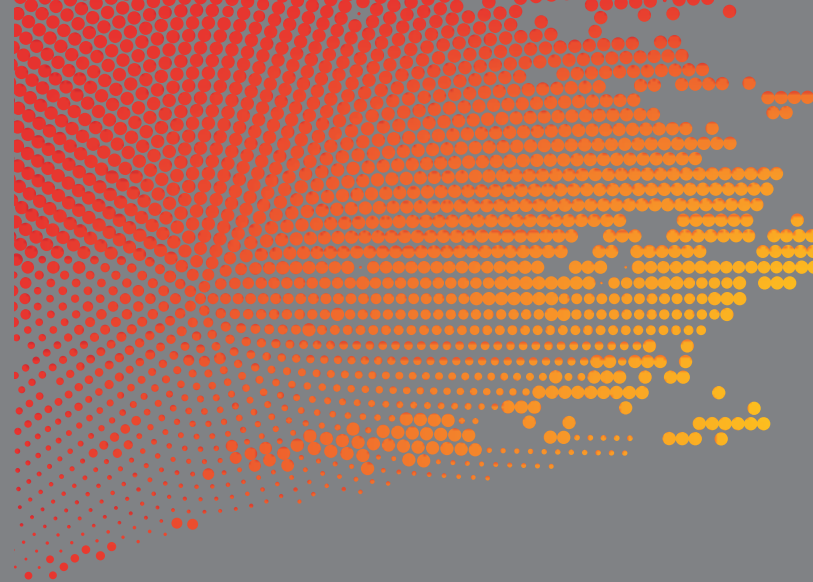
PP25_PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM UZROKOVAN EKTOPIČNOM PARATIREOIDEOM . . . . .	138
S. Husarić, D. Mršić, D. Lončar, L. Jašarević, J. Pašić, J. Šehić-Merić	
PP26_AKROMEGALIJA - TERAPIJSKE OPCIJE . . . . .	139
A. Čegar, A. Grbić, J. Milekić, B. Prodanović	
PP27_ANALIZA UTICAJA METABOLIČKOG SINDROMA NA POJAVU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA . . . . .	140
Ž. Pečanac, Lj. Šormaz, Ž. Cvijetić, K. Stanetić, T. Banduka	
PP28_CHOICE OF PSYCHOPHARMACOTHERAPY IN TREATMENT OF PSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF ADDISON'S DISEASE – CAS . . . . .	141
N. Zivlak-Radulović	
PP29_POLIMIOZITIS I HIPOKALIEMIJA KAO PRVI ZNAČI PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA – DIJAGNOSTIČKE DILEME . . . . .	142
G. Rakita, A. Grbić, D. Đekić, T. Knežević, M. Brkić, G. Malešević	
PP30_GASTROINTESTINALNI NEUROENDOKRINI TUMOR KAO KLINIČKI PROBLEM - PRIKAZ SLUČAJA . . . . .	143
T. Glamočanin, Lj. Jovandić, R. Rajić, R. Tamburić, M. Đurđević, V. Kovačević	
PP31_GOJAZNOST KAO FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ DIJABETESA . . . . .	144
Lj. M. Vasiljević, M. Barlov, N. Mijailović	
PP32_ISPITIVANJE UTICAJA GOJAZNOSTI NA GLIKOREGULACIJU KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD DIJABETESA TIP 2 . . . . .	145
O. Šiljegović, K. Stanetić, B. Đajić	
PP33_PRIKAZ BOLESNIKA SA DIJABETESOM TIP 2 I MASIVNOM PROTEINURIJOM . . . . .	146
J. Mrgud, V. Vlatković, M. Grujičić, A. Salapura	
PP34_KORELACIJA INDEKSA TELESNE MASE I GLIKOZILIRANOG HEMOGLOBINA A1C U PREDGOJAZNIH I GOJAZNIH OSOBA SA DIJABETESOM . . . . .	147
D. Miljković, S. Todorović	
PP35_LADA-LATENTNI AUTOIMUNI DIJABETES ODRASLIH . . . . .	148
J. Pašić, M. Hajder, J. Šehić Merić, S. Husarić, L. Jašarević, D. Lončar, D. Mršić, R. Pašić	
PP36_PRIKAZ SLUČAJA: SY CONN . . . . .	149
N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković	
PP37_PRIKAZ SLUČAJA: POLIGLANDULARNI AUTOIMUNI SINDROM . . . . .	150
N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković	
PP38_PRIMARNA HIPOMAGNEZIJE MIJA SA HIPOKALCEMIJOM – PRIKAZ SLUČAJA . . . . .	151
Lj. Solomun, D. Jojić, G. Bukara-Radujković, V. Miljković, N. Marić, B. Solomun, V. Bobić	

PP39_UČESTALOST I TRETMAN OBOLJENJA ŠTITNE ŽLIJEZDE POD PRITISKOM MODERNOG DOBA . . . . .	152
M. Stanković, S. Tešanović, V. Petrović, N. Imamović	
PP40_ULOGA LEKARA OPŠTE MEDICINE U PREVENCIJI GOJAZNOSTI . . . . .	153
N. Jelić Jakovljević, D. Marković	
PP41_ZNAČAJ SAMOKONTROLE GLIKEMIJE U TIPU 2 DIABETES MELLITUSA. . . . .	154
N. Jelić Jakovljević, D. Marković	
PP42_ZNAČAJ RANOG OTKRIVANJA RAZVOJA DIJABETES MELLITUSA KOD OBOLJELIH OD CISTIČNE FIBROZE . . . . .	155
O. Ljuboja, G. Bukara-Radujković, V. Miljković	
PP43_KAKO DIJABETES MELLITUS TIP 2 I DEGENERATIVNI REUMATIZAM UTIČU NA KVALITETU ŽIVOTA OBOLJELIH. . . . .	156
M. Đaković, K. Stanetić	

## **ODABRANI NAUČNI RADOVI U CJELOSTI . . . . .159**

UZROCI, CILJNE ĆELIJE, HISTOPATOLOGIJA I POSLEDICE VASKULARNIH LEZIJA KOD DIJABETES MELLITUSA TIP 2. . . . .	161
V. Kanjuh, N. M.Lalić, P. Seferović, S. Popović Pejičić	
POVEZANOST SISTEMSKE INFLAMACIJE SA PREDIJABETESOM KOD PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU . . . . .	167
V. Soldat-Stanković, G. Malešević, S. Stanković, S. Popović-Pejičić	
ZNAČAJ ODREĐIVANJA SUROGAT MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA . . . . .	175
G. Malešević, V. Soldat-Stanković, S. Stanković, S. Popović-Pejičić	
ODREĐIVANJE JAČINE GLOMERULARNE FILTRACIJE KOD OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIP 2 PRIMJENOM RAZLIČITIH METODA IZRAČUNAVANJA. . . . .	183
I. Risović, S. Popović-Pejičić, V. Vlatković	
TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM U REPUBLICI SRPSKOJ: KLINIČKI ZNAČAJ UPOTREBE PROFESIONALNOG SOFTVERA ZA PRAĆENJE LIJEČENJA DIJABETESA TIP 1 . . . . .	191
B. Carić, B. Vuković, J. Malinović Pančić, T. Knežević, D. Đekić, S. Popović-Pejičić	
ZNAČAJ HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA KOSTNU GUSTINU U PREVREMENOJ INSUFICIJENCIJI OVARIJUMA . . . . .	205
M. Brkić, S.Vujović, M. Ivović, Lj. Marina, A. Grbić, Z. Vrhovac	
PROCJENA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE KOD ŽENA U POSTMENOPAUI . . . . .	213
R. Bijelić	

SOCIO-DEMOGRAFSKE, ANTROPOMETRIJSKE I BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI U REPUBLICI SRPSKOJ.....	221
Lj. Stanivuk, S. Popović-Pejičić, D. Stojisavljević, V. Petrović	
REZIDUALNI EFEKTI KRATKOTRAJNE INTENZIVIRANE INSULINSKE TERAPIJE NA SEKRETORNU SPOSOBNOST BETA – ČELIJA U BOLESNIKA SA TIPOM 2 DIABETES MELLITUSA I SEKUNDARNIM NEUSPJEHOM ORALNE TERAPIJE . . . . .	235
A. Grbić, M. Brkić, S. Savić	
UTICAJ DUŽINE TRAJANJA I REGULISANOSTI DIABETES MELLITUS-A NA POJAVU KOMPLIKACIJA NA DONJIM EKSTREMITETIMA . . . . .	243
S. Novaković Bursać, S. Jandrić, G. Talić	
UTICAJ NAVIKA U ISHRANI NA POJAVU GESTACIJSKOG DIJABETESA. . . . .	259
V. Rudić Grujić, S. Popović Pejičić, M. Grabež, N. Vasiljević, A. Prtina	
RAZLIKE U ZDRAVSTVENOM PONAŠANJU ZDRAVE ODRASLE POPULACIJE I POPULACIJE OBOLJELE OD DIJABETESA U REPUBLICI SRPSKOJ. . . . .	271
D. Stojisavljević, S. Popović-Pejičić, Lj. Stanivuk, Lj. Jandrić	
POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA SA POJAVOM KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I DIJABETASA . . . . .	281
V. Petrović, S. Popović-Pejičić, Lj. Stanivuk	
EFEKTI PRIMJENE KLINIČKOG VODIČA NA KONTROLU GLIKEMIJE U TIPU 2 DIJABETESA . . . . .	293
S. Savić, G. Tešanović, K. Stanetić	
PREVALENCA BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE NA PODRUČJU OPŠTINE LAKTAŠI - JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM DANAŠNJICE, DA ILI NE? . . . . .	303
Lj. Šormaz, Ž. Pećanac, V. Kukić, Ž. Cvijetić	
<b>INDEKS AUTORA. . . . .</b>	<b>319</b>



# PREDAVANJA PO POZIVU

S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Razvojni nacionalni Projekat „Diabetes mellitus u Republici Srpskoj“ je dizajniran i pokrenut 2003. godine sa namjerom da unaprijedi i razvije aktivnosti u cilju kreiranja sadržaja usmjerenih na promociju zdravlja i prevenciju bolesti, kao i da smanji finansijsko opterećenje koje uzrokuje dijabetes sa svojim komplikacijama. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske je kroz ovaj Projekat uspostavilo jedan sveobuhvatni pristup stvaranju optimalne zdravstvene zaštite za oboljele od dijabetesa u Republici Srpskoj. Projekat je bio usmjeren na aktivnosti sa ciljem sprečavanja/odgađanja nastanka komplikacija dijabetesa kroz poboljšanje organizacije dijabetološke službe u Republici Srpskoj na svim nivoima zdravstvene zaštite, poboljšanje kvaliteta i dostupnosti zdravstvene zaštite oboljelih od dijabetesa, te unapređenje dijagnostičkih i terapijskih procedura. U sklopu mnogobrojnih aktivnosti Projekta uspostavljen je registar oboljelih od dijabetesa, izrađeni su vodiči za dijabetes, klinički putevi i klinički protokoli i provedena brojna istraživanja u oblasti dijabetologije. Glavni izazovi Projekta su bili osnaživanje uloge zdravstvenih ustanova, profesionalnih udruženja, kao i osnaživanje udruženja ljudi koji žive sa dijabetesom. Ovaj Projekat predstavlja model aktivnosti i ulaganja u poboljšanje kvaliteta života oboljelih od dijabetesa, prevenciju razvoja ovog oboljenja i podizanje svijesti javnosti o problemu koji nosi dijabetes. Opisan je i u Kopenhagenskom katalogu dobrih praksi za kontrolu dijabetesa kao primjer i smjernica za dalje djelovanje na polju kontrole dijabetesa i u Evropi.

Ključne riječi: dijabetes, edukacija, prevencija

A. Mitrakou

Diabetes and Metabolism Unit, Department of Clinical Therapeutics

University of Athens Medical School

The restoration of near-normoglycaemia is the primary goal of insulin therapy in patients with type1 diabetes, and should be reached with minimal occurrence of hypoglycaemia and reduced glucose variability (i.e. by keeping glucose levels within a predefined target range) for patient safety and comfort. Continuous insulin delivery driven by a control algorithm based on continuous glucose monitoring (CGM), also known as closed-loop insulin therapy or artificial pancreas (AP), is a novel treatment method aimed at reaching these objectives. AP prototypes have been extensively investigated in hospital settings with more than 30 inpatient trials conducted during the last 5 years to assess the safety and efficacy of this technology. Different approaches and control techniques have been tested. In addition, systems that also infuse glucagon (bi-hormonal systems) have been used. While most overnight inpatient studies have reported reductions in the occurrence of hypoglycaemia and/or increased time spent in a glucose target range with closed-loop systems compared with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) alone and sensor-augmented pump (SAP) therapy, meal control has remained a challenge. In order to improve glucose control at meal-time and overnight, the concept of meal announcement, has been incorporated in the system which is called hybrid system. (i.e. the specific computation and delivery of the insulin required as a premeal bolus). Hybrid closed loop (HCL) systems can automatically increase or decrease basal insulin, but boluses require user input and confirmation. A further challenge has been to bring AP technology to an outpatient setting, i.e. in real-life.

The first hybrid closed loop system has been approved by the FDA on September 28th 2016 after submission of the results of a study in real life designed to evaluate safety. The study was performed in 10 sites in patients-adolescents and adults- who had type 1 diabetes for  $\geq 2$  years, A1C  $< 10\%$ , using pump therapy for  $\geq 6$  months, with or without CGM. Three months of unsupervised home use of system was safe, with no severe hypoglycemia or DKA. The new Sensor used in the study was accurate. The use of the hybrid AP was associated with less glycemic variability, more time in the target range, less exposure to hypo- and hyperglycemia, and reductions in A1C.

This study suggests that the hybrid AP system should be considered for non-investigational use in adults and adolescents with type 1 diabetes in the home setting

**N. M. Lalić**

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

Prethodne studije su pokazale da je u tipu 2 dijabetesa (T2D) kardiovaskularna bolest (KVB) 2-4 puta češća sa značajno izraženijim i ubrzanijim aterosklerotskim procesom u poredjenju sa opštom populacijom. U pokušaju identifikacije detaljnih mehanizama povezanosti T2D i ateroskleroze, brojna istraživanja su ukazala na značaj insulinske rezistencije (IR) u patogenezi ateroskleroze. Ključnu ulogu u ovom procesu imaju adipociti koji sekrecijom brojnih adipocitokina i slobodni h masnih kiselina (SMK) značajno remete funkciju insulinskih receptora (modulirajući funkciju insulin receptor supstrat 1 i PI3 kinaznog sistema) sa posledičnim promenama u metabolizmu glukoze, ali i lipida. Dodatno, u uslovima IR, SMK snažno utiču na metaboličke procese u jetri sa posledičnom povećanom sekrecijom VLDL lipoproteina bogatih trigliceridima (Tg) što za posledicu ima povećano nakupljanje modifikovanog LDL-a (mali gusti LDL), sklonog oksidaciji i pojačanom nakupljanju u endotelu. U pacijenata sa T2D aterogena dislipidemija (izmenjeni LDL, povišen nivo Tg i snižen nivo HDL-h) predstavlja nezavisni faktor rizika za pojavu ateroskleroze. Sa druge strane, pokazano je da IR dovodi i do endotelne disfunkcije (smanjenje produkcije NO) i vaskularnog remodelovanja, značajnih prediktora KVB, uz istovremeno povećanje ekspresije brojnih inflamatornih molekula i indukciju oksidativnog stresa. Takođe, u uslovima IR i hiperglikemije dolazi i do povećane sekrecije plazminogen aktivator inhibitora 1 (PAI-1) što dovodi do hipofibrinolize i doprinosi izraženom protrombotičkom stanju. U našim prethodnim istraživanjima smo pokazali da u pacijenata sa T2D i dokumentovanom KVB postoji značajno veći stepen IR (meren komplementarnim metodama hiperinsulinemijskog klampa i HOMA indeksa) koji snažno korelira sa poremećajima metabolizma lipida, višim nivoom PAI-1, povećanim oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom, u poredjenju sa pacijentima bez KVB.

Ključne riječi: dijabetes, ateroskleroza, insulinska rezistencija

**S. Damjanović**

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

Sa starenjem i kod žena i kod muškaraca razlika u koncentraciji između jutarnjeg i večernjeg kortizola se smanjuje. Najniže koncentracije tokom dnevnih varijacija kortizola su značajno više nego kod mladih osoba. Kod starijih osoba je povišena vrednost jutarnjeg adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i smanjena je supresibilnost kortizola nakon primene deksametazona. Nalazi idu u prilog smanjene efiksnosti kortizola koji je medijator negativne povratne sprege na nivou hipotalamusa. Ovaj efekat se može objasniti smanjenjem ekspresije mineralnokortikoidnih receptora (MR) i posledičnom promenom odnosa MR i glukokortikoidnih receptora (GR) u hipokampusu (HC) tokom starenja. Pokazano je na animalnim modelima hronično povišene vrednosti glukokortikoida (GC) dovode do gubitka neurona u hipokampalnoj regiji. Nasuprot ovim podacima, kod gojaznih osoba između 30-e i 60-e godine života dolazi do pada baznih vrednosti kortizola, što nije uočeno kod osoba istog životnog doba normalne telesne težine. Izgleda da kod „normalnog starenja“ nema promena u koncentraciji kortizola. Parentalna regulacija ekspresije GR u HC-u kao i ponovljenji skokovi kortizola tokom epizoda stresa formiraju epigenetski zapis istorije života jedinke u HC-u. Ovo je bitno za predviđanje reaktivne homeostaze.

Nije jasan klinički značaj pada adrenalnih androgena (DHEA and DHEAS) sa starenjem. Znamo da sa starenjem postoji blagi pad u sekreciji aldosterona kao i to da se tonus simpatikusa menja različito od organa do organa.

Promene u aktivnosti HPA osovine koje se dešavaju sa starenjem samo su delom determinisane genetskom varijabilnošću. Individualne razlike u reaktivnoj homeostazi može biti važan faktor rizika za polno specifične razlike u nastanku bolesti koje se javljaju u starosti.



## S. Damjanović

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

Multitumorski sindromi pripadaju grupi retkih bolesti. Osim sindroma McCune-Albright sve bolesti su familijarne, nasleđuju se po tipu autosomno dominantnih bolesti. Nastaju kao posledica germinalnih mutacija koje se prenose sa roditelja na potomstvo. Kada je sindrom izazvan genetskom greškom u tumor supresorskom genu neophodan je i gubitak funkcije zdravog alela u ciljnom tkivu (LOH ili hemizigotnost) da bi došlo do pojave tumora. U slučaju da se radi o mutaciji u protoonkogenu dovoljna je greška u jednom od dva alela gena.

U svim multitumorskim sindromima sa različitim stepenom zastupljenosti mogu da participiraju tumori žlezda endokrinog sistema. Najčešće se radi o tumoru jedne endokrine žlezde koji je udružen sa tumorima drugih organa. Ovo je slučaj sa von Hippel-Lindau (VHL) sindromom, neurofibromatozom tipa 1 (NF) i tuberoznom sklerozom (TSC); uzrokovani su mutacijama u VHL (chr. 3p25), NF1 (chr. 17q), TSC1 i TSC2 (chr. 9q34 i 16p13.3) genima. Dva sindroma su "čiste" multipne endokrine neoplazije (MEN) u kojima su sve komponente tumori endokrinih žlezda. Sličnu fenotipsku prezentaciju imaju MEN1 sindrom, koji nastaje kao posledica mutacija u MEN1 genu (chr. 11q13) i MEN4 sindrom koji nastaje zbog mutacija u CDNK1B genu (chr. 12p13). U oba sindroma ne postoji korelacija između genotipa i fenotipa. Signalni tumor u MEN2 sindromu je medulski karcinom štita žlezde. Bolest je uzrokovana mutacijom u RET protoonkogenu (chr. 10q11.2) i ovom sindromu postoji korelacija između fenotipa i genotipa. Paraganglioma-feohromocitoma sindromi nastaju kao posledica germinalne mutacije u genima koje kodiraju sukcinat dehidrogenazu (SDH), jedini mitohondijalni enzim koji je kodiran genima nuklearne DNK; SDHD, SDHB, SDHC, SDHA i SDHAF2 (chr. 11q23, 1p35-36, 1q21, 5p15 i 11q13.1) i koji pripada respiratornom kompleksu II. Kada se pored ekstra-adrenalnog paraganglioma postoji hondrom pluća i GIST želuca govorimo o Carney triadi. Triada je različit pojam od Carney kompleksa koja nastaje zbog geminalne mutacije u PRCAR1A genu (chr. 17q22-24 i 2p16).

Epigenetske promene doprinose nastanku ovih sindroma i njihovoj kliničkoj raznovrsnosti. Poznavanje genetskih promena olakšava shvatanje patogeneze ovih tumora, njihovo lečenje i prenatalnu dijagnostiku.

## J. Ćirić

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

Primarni aldosteronizam (PA) je najčešća endokrina hipertenzija koja čini do 15% svih uzroka hipertenzije (HT). PA je povećanje sekrecije aldosterona koje rezultira u porastu serumskog aldosterona iznad normalnih vrednosti. Međutim, ako je prisutna autonomna produkcija koja se ne može smanjiti delovanjem fizioloških inhibitora, PA obuhvata i normalan serumski aldosteron. Danas se kao najčešći uzrok PA nalazi idiopatska adrenalna hiperplazija (IHA), u oko 60% slučajeva, a adenom (APA) se javlja u 30%. PA treba isključiti kod osoba sa HT st 2, 3 i rezistentnom na terapiju, kod HT sa tumorom nad bubrega, u hipokalemiji i kod osoba sa porodičnom anamnezom ranih kardiovaskularnih događaja. U PA se javljaju brojne ozbiljne komplikacije i zbog direktnog nepovoljnog delovanja aldosterona na srce i krvne sudove. CVI je češći u PA nego u HT 4.2 puta, infarkt miokarda 6.5 puta, a atrijalna fibrilacija 12 puta. Kao skrining test za PA koristi se odnos aldosteron: PRA >30 ng/dL:ng/mL/h, naročito ako je serumski aldosteron >15 ng/dL. Za pravilno tumačenje analiza poželjno je uzimanje uzoraka za ove hormone u uslovima koji eliminišu uticaj terapije, unosa soli i serumskog kalijuma. Definitivni test koji potvrđuje PA je aldosteron >100 ng/L nakon IV infuzije 2L/4h fiziološkog rastvora. Korisno za dijagnozu PA je i merenje urinarnog aldosterona, kaptoprilski test i fludrokortizonski test. Adrenalna venska kateterizacija sa uzorkovanjem aldosterona je zlatni standard u diferencijalnoj dijagnostici, odnosno utvrđivanju da li se radi o unilateralnoj ili bilateralnoj sekreciji. U prilog unilateralne sekrecije govori razlika u odnosu aldosteron: kortizol iz leve i desne nadbubrežne žlezde veći od četiri puta. Korišćenje isključivo CT/MR nadbubrežnih žlezda moguće su greške u oko 40% slučajeva. Lečenje PA je operativno u slučaju unilateralne hiperplazije, adenoma i karcinoma uz preoperativnu pripremu spironolaktonom, a medikamentno u ostalim slučajevima. Za bilateralnu IHA koristi se spironolakton u malim dozama (ili eplerenon/ amilorid), uz ostalu antihipertenzivnu terapiju.

Ključne riječi: aldosteronizam, hipertenzija

## P7\_ULOGA GASTROINTESTINALNE MIKROBIOTE U KONTROLI ENERGETSKOG METABOLIZMA I NASTANKU METABOLIČKIH POREMEĆAJA I BOLESTI

predavanje  
po pozivu

S. Jelić<sup>1,2</sup>

1 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

2 Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

Ljudski organizam i mikroorganizmi, koji u simbiozi žive unutar i na njemu, čine vrlo složen "superorganizam", čije stanje zavisi od međusobnih interakcija humanog i mikrobnog genetskog materijala (odn. genoma i mikrobioma), kao i uticaja spoljašnje sredine. Interesantno je da mikrobiota, po broju ćelija, bar 10 puta premašuje broj naših somatskih i germinativnih ćelija, dok je po broju gena, mikrobiom čak 100 puta bogatiji od genoma.

Dobro je poznato i sasvim logično da metabolički poremećaji i oboljenja u svojoj osnovi imaju poremećaj energetskog metabolizma odnosno narušenu ravnotežu između stvaranja i utroška energije. Od nedavno je poznato da je naš energetski metabolizam pod značajnom kontrolom mikrobioma odnosno da u osnovi metaboličkih poremećaja i bolesti stoji "disbioza", koja se ogleda u poremećaju sastava i aktivnosti, prvenstveno gastrointestinalne, mikrobiote.

Izgleda da su promene u sastavu gastrointestinalne mikrobiote, karakteristične za metaboličke poremećaje i bolesti, znatno složenije od izmenjenog odnosa Firmicuta i Bacteroideta i još uvek nedovoljno ispitane. Osnovni mehanizmi kojima gastrointestinalna mikrobiota kontroliše energetski metabolizam domaćina su: (a) promene u stvaranju, korišćenju i skladištenju energije, (b) stimulacija metabolizma masnih kiselina, i (c) povećanje intestinalne permeabilnosti i posledična inflamacija. Značajnu ulogu u ovim mehanizmima imaju produkti intestinalnog intermedijarnog metabolizma različitih sastojaka hrane, kao i inkretini i adipokini, koji su pod indirektnom kontrolom gastrointestinalne mikrobiote.

Upoznajući se sa ovim novim saznanjima o patogenezi metaboličkih poremećaja i bolesti, a imajući istovremeno u vidu i plastičnost, kojom se gastrointestinalna mikrobiota odlikuje, postajemo svesni i novih mogućnosti prevencije i/ili lečenja ovih patoloških stanja remodelovanjem gastrointestinalne mikrobiote. To je moguće postići kako dijetnim merama, određenim antibioticima, prebioticima, probioticima i simbioticima, tako i barijatrijskom hirurgijom i alogenom fekalnom transplantacijom.

U ovom predavanju će biti prikazana upravo ova nova saznanja o ulozi gastrointestinalne mikrobiote u patogenezi, prevenciji i lečenju metaboličkih poremećaja.

Ključne riječi: gastrointestinalna mikrobiota, insulinska rezistencija, gojaznost, metabolički sindrom, dijabetes

## P8\_DIABETES AND OSTEOPOROSIS - DIAPOROSIS

predavanje  
po pozivu

D. Rahelić

Department of Endocrinology, Diabetes and Clinical Pharmacology Dubrava University Hospital Zagreb, Croatia

More than 415 million people worldwide have diabetes. About 40% of women in developed countries will have an osteoporosis-related fracture in their lifetime. Risk for osteoporosis-related fracture in men is approximately one-third to one-half risk of women. Diabetes frequently coexists with osteoporosis. Type 2 diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of hip fractures despite patients with this condition having normal to high bone mineral density (BMD). Recent studies suggest that in type 2 diabetic patients, trabecular bone mass and structure are intact or even enhanced, while the cortical bone is usually compromised. According to published studies it seems that type 2 diabetes is an independent risk factor for fracture. Alterations in skeletal properties; abnormalities in material, dynamic and microarchitectural skeletal properties may contribute to the increased fracture risk in type 2 diabetes. Hyperglycemia in type 2 diabetes could lead to accumulation of advanced glycosylated end-products (AGEs) in the organic bone matrix by nonenzymatic glycation. AGE crosslinks lead to biomechanically more fragile bone. AGEs interfere with normal osteoblast development, function and attachment to the collagen matrix. An AGE crosslinks formulation is the most common mechanism by which diabetes and bone fractures relationship was explained. In the lecture, possible links between diabetes and osteoporosis will be discussed. The mechanisms for increased fracture risk in type 2 diabetes appear to include both material and structural abnormalities. Physicians who treat patients with diabetes should be aware of the inadequacy of current methods to predict fracture risk in type 2 diabetic patients.

D. Kaštelan

Zavod za endokrinologiju KBC Zagreb

Incidentalomi su tumori endokrinih žlijezda otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekog drugog kliničkog stanja. Razvojem novih dijagnostičkih metoda i sve češćim korištenjem kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR) u svakodnevnoj praksi, tumori nadbubrežnih žlijezda postali su uobičajeni i često prepoznati klinički problem, no većinom je ipak riječ o nefunkcionalnim adenomima koji ne zahtijevaju liječenje. U distinkciji između zloćudnog i dobroćudnog tumora najveću dijagnostičku vrijednost imaju radiološke karakteristike kao što su gustoća tumora izražena u Hounsfieldovim jedinicama (HJ), veličina tumora i brzina ispiranja kontrasta. Za adenome je tipično da su bogati lipidima i stoga niske gustoće (60% nakon 10-15 min.). Nasuprot tome, karakteristična radiološka obilježja karcinoma kore nadbubrežne žlijezde uključuju visoke koeficijente apsorpcije (>10 HJ) i sporije ispiranje kontrasta. Oko 30% adenoma je siromašno lipidima i na nativnom CT imaju karakteristike slične onima kod karcinoma nadbubrežne žlijezde. U svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde potrebno je učiniti hormonsku evaluaciju s ciljem utvrđivanja autonomne sekrecije nekog od hormona. U tom smislu potrebno je odrediti kortizol u deksametazonskom testu (1 mg), aldosteron i renin kod bolesnika s hipertenzijom te metanefrine i normetanefrine u plazmi ili urinu kod bolesnika koji imaju tumore visoke gustoće. Odluka o liječenju ovisi o radiološkim karakteristikama tumora i prisutnosti aut onomne sekrecije nekog od hormona. Kod tumora koji nemaju jasne radiološke osobine adenoma te u slučajevima autonomne sekrecije nekog hormona savjetuje se operativni zahvat, a kirurška metoda izbora je laparoskopska adrenalektomija. Liječenje subkliničkog Cushingovog sindroma (SCS) je predmet brojnih rasprava i u svezi toga ne postoje jednoznačni stavovi. Smatra se da je kirurško liječenje SCS opravdano kod mlađih bolesnika kao i kod onih kod kojih je došlo do pogoršanja biokemijskih i kliničkih parametara metaboličkog sindroma.

Ključne riječi: Incidentalomi nadbubrežne žlijezde, subklinički Cushingov sindrom

M. Žarković

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, KC Srbija,  
Medicinski fakultet u Beogradu

Tiroidni nodusi spadaju u najčešću humanu patologiju. Ehosonografski se mogu naći u 19-68% pregledanih osoba, a učestalost nodusa se povećava kod starijih osoba. U 7-15% nodusa nalazi se karcinom štitaste žlezde. Zato je ehosonografski pregled neophodan deo pregleda štitaste žlezde. Ukoliko postoji nodus u štitastoj žlezdi treba odrediti TSH i kalcitonin. Ukoliko je TSH suprimovan preporučuje se scintigrafija. Ukoliko je kalcitonin veći od 50 pg/ml može da se postavi dijagnoza medulskog karcinoma, a ukoliko je iznad gornje granice a manji od 50 može da se radi stimulacioni test (pentagastrin ili kalcijum) ili da se određuje kalcitonin u punktatu. Ukoliko je TSH normalan ili povišen, a kalcitonin u granicama normale, predlaže se punkciona biopsija finom iglom (PBFI). Najnovije preporuke na osnovu ehosonografskih karakteristika nodusa procenjuju verovatnost maligniteta i na osnovu toga se donosi odluka kada i koji nodus treba biopsirati. Ne predlaže se biopsija prostih cista. Citopatološki nalaz treba klasifikovati prema Bethesda sistemu. Nedijagnostičke punkcije treba ponoviti. Ukoliko se dobije benigni nalaz kod nodus koji nisu suspekti na malignitet, praćenje je na 12 do 24 meseca, a kod visoko suspektnih nodusa ponoviti PBFI u roku od 12 meseci. Maligne noduse treba lečiti hirurški. Za noduse čija citopatologija spada u Bethesda kategorije 3,4 i 5 (između benignih i malignih) hirurška ekscizija je najčešća opcija, ali ehosonografske karakteristike nodusa, stanje i želje pacijenta odlučuju način lečenja.

**M. Nikolić-Đurović<sup>1,2</sup>**

1 Klinika za Endokrinologiju, dijabetes I bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Normalna funkcija štitaste žlezde je važna za normalan razvoj i održavanje kognitivnih funkcija. Poznato je da hormoni štitaste žlezde igraju značajnu ulogu u funkcionisanju mozga i kod odraslih osoba, ali precizan mehanizam nije poznat. Snižene vrednosti tireoidnih hormona kod bolesnika sa klinički manifestnim hipotireoidizmom mogu imati negativan uticaj na kognitivno funkcionisanje. Dobro je poznato da mali broj bolesnika ima perzistirajuće simptome, iako su na supstitucionoj terapiji L-tiroksinom klinički i laboratorijski eutiroidni. Takođe je poznato da kognitivni defekti, posebno pažnja i verbalna memorija, perzistiraju u velikoj grupi hipotireoidnih bolesnika koji se nalaze na adekvatnoj supstitucionalnoj terapiji.

Cilj studije je bio da se pokaže uticaj tireoidnih hormona na kognitivno funkcionisanje kod bolesnika sa primarnim hipotireoidizmom na supstitucionoj terapiji L tiroksinom

Prema mnogim podacima iz literature, a takođe i prema rezultatima naše studije pokazano je da postoji pogoršanje kognitivnih funkcija kod bolesnika sa primarnim hipotireoidizmom i pored adekvatne supstitucione terapije L-tiroksinom. Na osnovu svih podataka možemo da zaključimo da tireoidni hormoni igraju važnu ulogu u funkcionisanju centralnog nervnog sistema i da ispitivanje odnosa hormona štitaste žlezde i kognitivnih funkcija zahteva dalja ispitivanja.

**B. Nedeljković Beleslin**

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

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

Grejvsova orbitopatija (GO) je glavna ekstratiroidna manifestacija Grejvsove bolesti. Klinički pregled pacijenata sa GO je od izuzetne važnosti zato što se na osnovu pregleda dijagnostikuje stepen aktivnosti i težine GO od čega zavisi i njeno lečenje.

Svim pacijentima sa GO se savetuju lokalne mere, adekvatno lečenje tiroidne disfunkcije i prestanak pušenja. Pored toga, za blage GO se savetuju redovne kontrole uz eventualnu upotreba selena. Za pacijente sa srednje do teškom i aktivnom GO prva linija lečenja predstavlja parenteralna primena visokih doza kortikosteroida. Optimalnom kumulativnom dozom se smatra doza od 4.5 do 5g metilprednizolona, dok se doze veće od 8g primenjuju kod pacijenata sa težom GO. U slučaju neuspeha, terapija kortikosteroidima se može ponoviti (isti ili drugi terapijski protokol), a može se primeniti i zračna terapija, rituksimab, ciklosporin ili samo praćenje.

Hirurška terapija GO obuhvata: orbitalnu dekompresiju, operaciju strabizma i operacija kapaka. Indikovana je za pacijente sa neaktivnom GO koji su uglavnom pre toga lečeni kortikosteroidima.

### S. Vujović

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

Klimakterijum predstavlja period u životu žene u kome do tada redovne menstruacije postaju neuredne što dovodi do pojave tipičnih simptoma i znakova. Zbog odsustva ovulacije u početku perioda i, potom, i hipoestrogenije, javljaju se psihički simptomi (nervozna, razdražljivost, depresivnost, česte promene raspoloženja, loša koncentracija, slabije pamćenje, smanjen libido itd.) i fizički (bolovi u kostima, mišićima, dispneja itd). U tom periodu, najčešće praćena valunzima, pojavljuje se hipertenzija koja je uslovljena vazomotornom nestabilnošću. Oko 37.8% žena u menopauzi ima hipertenziju, a kako su kardiovaskulne bolesti najčešći uzrok smrti u žena, onda je značajan podatak da smanjenje dijastolne tenzije od samo 10 mmHg smanjuje pojavu infarkta za 23%!

Hipoestrogenija dovodi do smanjenja elasticiteta arterija, deponovanja kolagena i lipida u zid krvnog suda, aktiviranja simpatikusnog sistema, proinflammatoryh činilaca. Smanjena je insulinska senzitivnost, glikemije su više, kao i holesterol i, posebno LDL, što dovodi do gojaznosti, predominantno abdominalnog tipa. Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron preko disfunkcije endotela, promena u autonomnom nervnom sistemu, retencije natrijuma i gubitka kalijuma, te pojave aritmija, nekroze miokarda, fibroze i aktivacije protombotskih činilaca, dopunski pogoduje razvoju hipertenzije.

Terapija estrogenima ima efekat antagoniste kalcijumskih kanala, deluje antioksidantno, antiinflamatorno, smanjuje angiotenzin II, inhibiše vaskulnu hipertrofiju i hipertrofiju miokarda. Takođe, estradiol reguliše ekspresiju PPAR $\gamma$ , proliferaciju adipocita i smanjuje aktivnost PAI-I, CRP, IL-6 i apolipoproteina. Uloga progesterona u terapiji je od izuzetnog značaja jer postiže optimalan odnos estradiol-progesteron koji je ključan za reakciju krvnih sudova i sporovodni sistem srca.

Pravovremeno otkrivanje ove vrste hipertenzije i lečenje etiologije značajno smanjuje incidenciju kardiovaskulnih bolesti, komplikacija i smrtnosti i poboljšava kvalitet života.

### M. Brkić

ZU "Talmma medic"  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Postoji pet puteva u razvoju dojke: embriološki, pubertet, odrasla dob i tokom trudnoće i dojenja. Hormoni su potrebni za razvoj i funkciju dojke i to estradiol, progesteron, prolaktin, inzulin, hormon rasta, kortizol, tiroksin. Estradiol receptori su prisutni u fibroblastima i epitelnim ćelijama. Ima apokrine, parakrina i interkrine efekte. Estradiol nije kancerogen "sami po sebi", te ne izaziva DNK mutaciju izravno, ali se može poticati rast tumora nakon maligne transformacije. Progesteron vrši uticaj kroz receptor, antireceptorski sistem, enzime i ima antimitotičku aktivnost. Benigni mastopatije su proliferativne nemaligne bolesti dojke. Fibrocistične bolesti dojke razvijaju kao odgovor hormonskog disbalansa tokom lutealne faze, pretežno relativne hiperestrogenije, hiperinzulinemije, uz doprinos brojnih faktora rasta, čime se povećava perfuzija krvi, kapilarna propusnost i nakupljanje mukoedematozne tvari. Sve endokrine bolesti koje mijenjaju odnos estradiol / progesteron u lutealnoj fazi izazivaju benigne mastopatije. Rano otkrivanje "jednostavnih cista" ili fibroadenom u dojci zahtijeva hormonska ispitivanja, uklanjanje spoljnih faktora i loših dijetetsko higijenskih mjera i adekvatnu terapiju kako bi se spriječile nepotrebne hirurške intervencije i komplikacije.

#### A. Kendereški

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,  
Beograd

Testosteron ima centralnu ulogu u razvoju i zdravlju muškaraca. Populacione studije su pokazale da se koncentracija testosterona progresivno snižava sa godinama, uz izrazite inter-individualne varijacije, i može dovesti do hipogonadizma u starijem životnom dobu ("late-onset" hipogonadizam, menopauza) u do 30% muškaraca starosti 40-79 g. Snižena koncentracija testosterona negativno utiče na mišićnu snagu i masu, telesni sastav, gustinu kostiju, seksualnu funkciju, izaziva depresiju, i pogoršava kardio-metabolički profil (porast krvnog pritiska, dislipidemia, insulinska rezistencija, gojaznost, šećerna bolest tip 2, ateroskleroza, tromboza). Studije su pokazale i da umereno povećava ukupni i kardiovaskularni mortalitet. Odnosno, da je erektilna disfunkcija značajan marker kardiovaskularnog rizika. Već više od 75 g. nepoželjni deficit testosterona se može korigovati supstitucionom terapijom testosteronom. I dok je hipogonadizam u mlađem životnom dobu jasna indikacija za supstitucionu terapiju, supstituciona terapija testosteronom u starijem životnom dobu je i dalje kontroverzna oblast. U poslednjoj dekadi porasla je terapijska upotreba testosterona u starijem životnom dobu, posebno u Sjedinjenim američkim državama, ali i dalje traje debata o rizicima, dobrobitima i adekvatnom korišćenju ove terapije. Supstituciona terapija hipogonadizma tokom starenja, može imati povoljan uticaj na kvalitet života (seksualnu funkciju, mišićnu snagu, redukciju gojaznosti). Međutim, do sada nije pokazano da normalizacija testosterona redukuje kardiovaskularnu smrtnost, čak u nekim studijama povećava kardiovaskularni morbiditet. Moguća su i druga neželjena dejstva ove terapije kao povećanje hematokrita i eventualna stimulacija razvoja karcinoma prostate. Svi dosadašnji rezultati su proistekli iz pretežno opservacionih studija, sa malim brojem učesnika, i nedovoljnim trajanjem. Nedostaju kvalitetne, prospektivne, randomizovane, kontrolisane studije sa velikim brojem učesnika i dovoljnom dužinom trajanja. Do tada, supstitucionu terapiju testosteronom možemo savetovati samo u pojedinačnim slučajevima simptomatskog hipogonadizma tokom starenja, posle adekvatne dijagnoze, detaljnog pregleda i informisanja o prednostima i rizicima ove terapije uz redovne kontrole.

#### Z. Velija Ašimi

Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

Erektilna disfunkcija (ED) predstavlja konstantnu nemogućnost muškarca, u trajanju od najmanje 3 meseca, da postigne i održi erekciju dostatnu za zadovoljavajući spolni odnos. ED je bolest koja od tzv. nesmrtnih bolesti, najviše utiče na kvalitet života mnogih muškaraca i njihovih spolnih partnera, narušavajući individualnost i svijest o samome sebi. Može biti kompletna ili parcijalna. U odnosu na trajanje ED može biti: primarna, koja traje cijeli život (prevalenca 0,5%) i sekundarna koja podrazumijeva gubitak ranije normalne erektilne funkcije. Organski uzroci ED: vaskularno oboljenje (40%); diabetes mellitus (30%); endokrine bolesti i hormonski poremećaji, medikacija, droga i druge ovisnosti (11%); neurološke lezije (10%); postoperativna i jatrogena ED, trauma (9%). Psihogeni uzroci ED: depresija, strah od neuspjeha, psihosocijalni uzroci, stres. Dijagnosticiranje ED: 1) detaljna historija: bolesti, lijekova, seksualna, psihosocijalna historija; 2) fizikalni nalaz; 3) urin dipstick; 4) analiza testosterona, lipida, glukoze na tašte ili HbA1C, PSA; 5) specijalna testiranja. Liječenje ED: 1) Neinvazivni postupci: a) djelovanje na faktore rizika, b) Konsultacije (psihoterapeut, urolog), c) Lijekovi - oralni PDE-5, PGE-1, apomorfin, fentolamin, TD, testosteron, d) vakum pomagala; 2) Invazivni postupci: a) vtransuretralna primjena lijekova (alprostadil), b) intrakavernozne injekcije (PgE-1), c) primjena proteza, d) hirurška rekonstrukcija arterija i vena. Etiologija muške neplodnosti može se klasifikovati u strukturalne, infektivne, kongenitalne, anatomske, hormonalne i znatno ređe genetske faktore. Dijagnosticiranje muškog infertiliteta: a) anamneza i fizikalni nalaz; b) simptomi deficita androgena; c) podaci o korištenju lijekova; d) podaci o infekciji; e) bronhiektazije (Young sindrom); f) hirurški zahvati na testisima mogu biti uzrok poremećaja spermatogeneze; g) sekundarne polne odlike mogu nedostajati kod kongenitalnog hipogonadizma, h) anosmia Kallmanov sindrom; i) evnuhoidni habitus; j) ginekomastija; k) veličina testisa (normalno 15-25ml, kod hipogonadizma oni su < 15ml a kod Kallmanovog sindroma < 5ml; l) pregled spoljašnjih genitalija; lj) spermogram. Povišen nivo FSH može biti praćen normalnim LH i testosteronom te oligospermijom. Snižen FSH, LH i testosteron ukazuju na sekundarni hipogonadizam. Potrebni su MRI hipofize i hipotalamusa da bi se isključilo organsko oboljenje. Spermokulturu treba uraditi kod pacijenata sa leukocitospermijom. Antitijela na spermatozoide u krvi i sjemenoj tečnosti treba odrediti kod većine sa sterilitetom. Ultrazvuk skrotuma, takođe je neophodan. Kariotip može pomoći kod muškaraca sa primarnim oštećenjem testisa. U subfertilnih muškaraca i infertilnih muškaraca djelotvorno je liječenje: liječenje dokazane upale antibioticima; mikrokirurške reanastomoze izvodnog sistema testisa; davanje gonadotropnih (FSH) privremeno poboljšava kvalitetu; mikrokirurška aspiracija spermija (MESA) i IVF (ISCI); imunološka supresija kortikosteroidima kod imunoloških uzroka.

Ključne riječi: erektilna disfunkcija, muški infertilitet

## P17\_POVEZANOST SISTEMSKE INFLAMACIJE SA PREDIJABETESOM KOD PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU

predavanje  
po pozivu

V. Soldat-Stanković<sup>1,3</sup>, G. Malešević<sup>1,3</sup>, S. Stanković<sup>2,3</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,3</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, Univerzitetsko klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde-Univerzitetsko klinički centar Republike. Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod: Marker inflamacije C-reaktivni protein (CRP) je povezan sa dijabetesom i kardiovaskularnom bolešću. Međutim, povezanost između CRP i predijabetesa nije dovoljno istražena. Cilj rada je bio utvrditi povezanost predijabetesa sa subkliničkom inflamacijom, kao i ispitati korelaciju senzitivnog CRP (hsCRP) sa glikemijom našte i 2h glikemijom u opterećenju tokom OGTT testa. Metode: Istraživanje je obuhvatilo 106 pacijenata sa angiografski dijagnostikovanom koronarnom bolešću, koji su na osnovu testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) klasifikovani u grupu sa tipom 2 dijabetesa (T2D, n=34), grupu sa oštećenom glikemijom našte i intolerancijom na glukozu (IFG/IGT, n=38) i grupu sa normalnom glukoznom tolerancijom (NGT, n=34). Kontrolnu grupu činili su ispitanici sa normalnom glukoznom tolerancijom i bez koronarne bolesti (n=100), individualno mečovani po starosti i indeksu tjelesne mase (ITM) sa koronarnim bolesnicima uključenim u ispitivanje. Kod svih je određen cirkulišući nivo lipida, insulina, hsCRP, nivo albumina u jutarnjem uzorku mokraće, izračunat indeks insulinske rezistencije HOMA. Rezultati: Nivo hsCRP bio je povišen u grupi koronarnih bolesnika sa dijabetesom ( $p < 0,05$ ), kao i grupi pacijenata sa predijabetesom ( $p < 0,05$ ), u poređenju sa kontrolnom grupom. Vrijednosti hsCRP nisu se značajno razlikovale kod koronarnih bolesnika, bez obzira na glikemijski status ( $p > 0,05$ ). Nađena je značajna korelacija hsCRP-a sa glikemijom u 120 min. OGTT testa ( $p < 0,05$ ), nezavisna od postojeće gojaznosti. Zaključak: Hronična subklinička inflamacija, detektovana povišenim nivoom C reaktivnog proteina je snažnije povezana sa glikemijom u opterećenju nego sa glikemijom našte. Predijabetes dovodi do porasta markera subkliničke inflamacije, što je u vezi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Ključne riječi: C-reaktivni protein, hiperglikemija, predijabetes, koronarna bolest

## P18\_ZNAČAJ ODREĐIVANJA SUROGAT MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA

predavanje  
po pozivu

G. Malešević<sup>1,3</sup>, V. Soldat-Stanković<sup>1,3</sup>, S. Stanković<sup>2,3</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,3</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, Univerzitetsko klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde-Univerzitetsko klinički centar Republike. Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod: Kliničko procjenjivanje aterosklerotskih komplikacija u dijabetes melitusu tip 2 (T2DM) je preusmjereno na otkrivanje subkliničkih oblika ateroskleroze primjenom neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Surogat markeri subkliničke ateroskleroze su intima media kompleks (IMK) karotidnih arterija i mikroalbuminurija (McA), koji su i prediktori kardiovaskularnih događaja.

Cilj rada je bio da se analizira povezanost kardiovaskularnih faktora rizika sa debljinom IMK u grupi ispitanika sa McA i grupi ispitanika sa normoalbuminurijom bez istorije o prisutnosti kardiovaskularnih bolesti (KVB).

Metode: Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika oboljelih T2DM bez predhodne istorije o prisutnosti KVB, dobi 40-70 godina starosti. Na osnovu prisutnosti albuminurije ispitanici su podjeljeni u dvije grupe: 30 ispitanika sa McA i 30 ispitanika sa normoalbuminurijom. Ispitanicima je ultrazvučno izmjerena debljina IMK karotidnih arterija te je analizirana povezanost kardiovaskularnih faktora rizika sa debljinom IMT-a u obe grupe.

Rezultati: Kod ispitanika sa mikroalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa polom ispitanika ( $p = 0,245$ ), starosnom dobi ( $p = 0,954$ ), pušenjem ( $p = 0,506$ ), BMI ( $p = 0,376$ ), HDL holesterolom ( $p = 0,415$ ) i trigliceridima ( $p = 0,271$ ), dok je utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa trajanjem dijabetesa ( $p = 0,022$ ), HbA1c ( $p = 0,031$ ), dnevnim prosjekom glikemije ( $p = 0,004$ ), ukupnim holesterolom ( $p = 0,003$ ) i LDL holesterolom ( $p = 0,005$ ). Kod ispitanika sa normoalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa kardiovaskularnim faktorim rizika.

Zaključak: Kod oboljelih od T2DM povećana je incidenca KVB. Postoji povezanost debljine ITM u grupi ispitanika sa McA sa trajanjem dijabetesa, stepenom regulacije glikemije (HbA1c, dnevnog profila glikemije) i ukupnim i LDL holesterolom. McA je prediktor pojave zadebljanja IMT. Uvođenjem mjerenja IMT karotidnih arterija kod osoba sa McA sa prisutnim tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika, poboljšala bi se stratifikacija rizika za kardiovaskularna oboljenja. Rano identifikovanje faktora rizika za nastanak KVB kod osoba sa dijabetesom tipa 2, omogućava pravovremenu primjenu adekvatne terapije te smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

Ključne riječi: diabetes mellitus, ateroskleroza, surogat markeri

## P19\_ODREĐIVANJE JAČINE GLOMERULARNE FILTRACIJE KOD OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIPA 2 PRIMJENOM RAZLIČITIH METODA IZRAČUNAVANJA

predavanje  
po pozivu

I. Risović<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2,3</sup>, V. Vlatković<sup>2,3</sup>

1 Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Bosna i Hercegovina

2 Univerzitetski Klinički centar, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod. Jačina glomerularne filtracije (JGF) se u svakodnevnom radu određuje primjenom jednačina iz kreatinina. Zbog brojnih nedostataka kreatinina kao parametra za procjenu bubrežne funkcije, novije preporuke predlažu primjenu jednačina iz cistatina C, te kombinovanu primjenu kreatinina i cistatina C u određivanju JGF. Cilj rada. Odrediti JGF kod oboljelih od diabetes mellitusa (DM) tipa 2 primjenom jednačina iz serumskog kreatinina, cistatina C, zajedno oba ovaparametra, te utvrditi stepen senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda. Metode. Prospektivna studija obuhvatila je 60 ispitanika, dobi od 40-70 godina starosti, koji su bili podjeljeni u dvije grupe od po 30 ispitanika: grupa oboljelih od DM tipa 2 i kontrolna grupa. Za određivanje JGF korišćen je jednačina prema Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) iz kreatinina, cistatina C i kombinacije ova dva parametra. Rezultati. Prosječne vrijednosti JGF određivane prema sve tri jednačine ukazale su na oslabljenu bubrežnu funkciju kod oboljelih od DM. Primjena novije jednačine prema CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C imala je najveću senzitivnost i specifičnost u određivanju JGF. Ovo je bilo naročito izraženo u grupi oboljelih od DM gdje je senzitivnost za CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C bila 0,908, za CKD-EPI iz cistatina C 0,861, a za CKD-EPI iz kreatinina 0,822. Specifičnost za CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C je bila 0,86, za CKD-EPI iz cistatina C 0,842, a CKD EPI iz kreatinina 0,81. Zaključak. Primjena novije jednačine prema CKD-EPI iz serumskih vrijednosti kreatinina i cistatina C pokazala je najveću senzitivnost i specifičnost za određivanje JGF.

Ključne riječi: jačina glomerularne filtracije, diabetes melitus, cistatin C, kreatinin

## P20\_TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM U REPUBLICI SRPSKOJ: KLINIČKI ZNAČAJ UPOTREBE PROFESIONALNOG SOFTVERA ZA PRAĆENJE LIJEČENJA DIJABETESA TIPA 1

predavanje  
po pozivu

B. Carić<sup>1,2</sup>, B. Vuković<sup>1,2</sup>, J. Malinović Pančić<sup>1,2</sup>, T. Knežević<sup>1</sup>,  
D. Đekić<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>

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

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

Profesionalni softver "CareLink® Pro" (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) za praćenje liječenja dijabetesa tipa 1 na personalnom računaru, odobren je od strane FDA za tržišnu upotrebu u decembru 2010. godine. Za pacijente na inzulinskoj pumpi, pomoću "CareLink® Pro" softvera i dobijenih izvještaja precizno se mogu identifikovati kritična mjesta koja imaju uticaja na glikoregulaciju.

Za 41 adultnog pacijenta na terapiji Medtronic MiniMed inzulinskim pumpama, modeli 722 i 754, pomoću "CareLink® Pro" softvera i USB stik-a (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA), skinuti su podaci o korištenju inzulinske pumpe na personalni računar. Analizom izvještaja, zaključeno je da 58.11% adultnih pacijenata koristi bolus kalkulator za najmanje 50% ukupno datih bolusa/dan, vjerovatno zahvaljujući programu fleksibilne inzulinske terpije u okviru kojeg su pacijenti obučeni za korištenje metode "brojanja ugljenih hidrata". Upotreba bolus kalkulatora nema uticaja na vrijednost HbA1c, ali doprinosi smanjenju postpradnijalnih glikemija. Uočeno je da bez obzira na korištenje bolus kalkulatora, mali broj pacijenata na terapiji inzulinskom pumpom u Republici Srpskoj, koristi produženi i kombinovani bolus dok je unos ugljenih hidrata gotovo tri puta veći u grupi pacijenata koji su koristili BK.

Da bi se maksimalno iskoristile sve napredne opcije inzulinske pumpe, neophodne su redovne tehničke reedukacije i dodatne edukacije o naprednim funkcijama inzulinske pumpe i za pacijente i za dijabetologe.

Ključne riječi: inzulinska pumpa, profesionalni softver, bolus kalkulator



M. Petakov

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,  
Beograd, Srbija

Hiperparatireoidizam podrazumeva povećanu funkciju paratireoidnih žlezda kao posledicu ili poremećaja unutar samih žlezda (primarni hiperparatireoidizam) ili nenormalnosti van žlezda (sekundarni hiperparatireoidizam). Primarni hiperparatireoidizam je treće endokrinološko oboljenje po učestalosti u svakodnevnoj kliničkog praksi. Konceptualno je hiperparatireoidizam bio vezan za nastanak osteoporoze usled povećane osteoklastne funkcije koja karakteriše ovo oboljenje. No danas je ova veza u značajnoj meri promenjena zahvaljujući dramatičnim promenama u kliničkoj slici primarnog hiperparatireoidizma od klasičnog oblika sa koštanim fenotipom do asimptomatske hiperkalcemije koja predstavlja najčešći oblik ispoljavanja ovog oboljenja u današnjem savremenom svetu sa minimalnim uticajem na koštanu masu. I sve veća zastupljenost novih genetskih uzroka primarnog hiperparatireoidizma komplikuje lečenje i praćenje ovih bolesnika. Svakako da netumorska forma primarnog hiperparatireoidizma koja nastaje kao posledica inaktivirajuće mutacije receptora "koji oseća kalcijum" (Calcium-sensing receptor) zauzima značajno mesto u diferencijalnoj dijagnozi, pogotovo što ova forma primarnog hiperparatireoidizma ne zahteva lečenje već samo praćenje. Lečenje je uglavnom hirurško sa sve većom zastupljenošću i savremene medikamentne terapije primenom kalcimimetika Cinacalceta. I antiresorptivno lečenje ima značajno mesto u lečenju ovih pacijenata. Postoje vodiči koji jasno definišu indikacije za hirurško lečenje ili samo praćenje, i svakako je posao endokrinologa da proceni stanje kod svakog pojedinačnog pacijenta.

A. Grbić

Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, UKCRS Banja Luka  
Medicinski fakultet, Banja Luka

Akromegalija je hronična bolest koja nastaje zbog hipersekrecije hormona rasta (HR). Hipersekrecija HR je uglavnom nastaje kao posledica pituitarnog adenoma, ali može biti uzrokovana i ekstrapituitarnim lezijama. Incidenca bolesti je 3-4 slučaja na milion godišnje. Ukoliko se na vrijeme ne prepozna i ne liječi može dovesti i fatalnog ishoda. Početne manifestacije hipersekrecije HR i IGF-1 su neprimjetne i ponekad prođe i po 10 godina dokliničke dijagnoze. Povećan rast akralne kosti dovodi do frontalnog izbočenja, povećanja šaka i stopala, uvećanja mandibule sa prognatizmom i proširenjem prostora između zuba. Dolazi do generalizovane visceromegalije, uključujući kardiomegaliju, makroglosiju i uvećanje tireoideje. Druga grupa simptoma uzrokovana je tumorskom masom i prezentuje se glavoboljom i poremećajem vida, kao što je bitemporalna hemianopsija, uzrokovana pritiskom na optičku hijazmu. Biohemijski kriterijumi za dijagnozu akromegalije su IGF-1 povišen za dob, povišene bazalne vrijednosti HR i izostanak supresije lučenja HR pri opterećenju glukozom (OGTT). Radiološka dijagnostika se sastoji od prikazivanja sellae turcicae i paraselarnog prostora NMR-om ili CT-om (ukoliko je MR kontraindikovano). Operativna resekcija HR-sekretujućeg adenomaje početni način liječenja najvećeg broja bolesnika. Analizi somatostatina se koriste kao dodatna terapija za preoperativnu redukciju velikih invazivnih makroadenoma, kod bolesnika koji odbijaju liječenje ili kada operacija ne omogućava izlječenje. Antagonisti receptora HR(pegvisomant) se koristi u probranim slučajevima a bromokriptin može da suprimuje sekreciju HR kod nekih bolesnika, naročito kod onih sa kosekrecijom prolaktina. Spoljašnja zračna terapija ili visokoenrgetska stereotaksična tehnika koriste se kao dodatni terapijski pristup.

Ključne riječi: akromegalija, bromergon, sandostatin

## S. Pekić

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

Kraniofaringeom je redak tumor u selarnoj/supraselarnoj regiji (incidenca 0,5-2/miliona godišnje), pretežno dijagnostikovano u dva životna doba (detinjstvo/adolescencija 5-14 godina i u odraslo doba 50-74 godina). U dečijem uzrastu javlja se adamantinomatozni histološki tip tumora (mutacija gena CTNNB1 za  $\beta$  katenin), a u odraslo doba dominira papilarni histološki tip tumora (mutacija gena BRAF V600E). Kraniofaringeom se prezentuje simptomima povećanog intrakranijalnog pritiska, poremećajem vida, neuroendokrinim poremećajima i simptomima hipotalamusne disfunkcije. Incidenca hipotalamusne disfunkcije kod pedijatrijske populacije u trenutku dijagnostikovanja kraniofaringeoma iznosi 35% a značajno raste nakon operativnog lečenja (65-80%). Veličina, lokalizacija i način lečenja kraniofaringeoma su glavni faktori koji značajno smanjuju preživljavanje i kompromituju kvalitet života ovih pacijenata. Lezija suprahijazmatskog jedra dovodi do poremećaja cirkadijalnog ritma, povećava se pospanost i remeti se balans simpatičkog i parasimpatičkog sistema. Menja se ponašanje u vezi sa unosom hrane, smanjena je fizička aktivnost, smanjena energetska potrošnja, sa posledičnom hipotalamusnom gojaznošću. Najveći porast telesne težine beleži se u prvih 6-12 meseci nakon operacije. Povećana je prevalenca kardiometaboličkih komplikacija i nealkoholnog steatohepatitisa. Preporuke su da iskusni multidisciplinarni tim obavi početnu procenu faktora rizika i sprovede poštednu operaciju u hipotalamusnoj regiji u cilju prevencije dalje progresije hipotalamusne disfunkcije.

## D. Miljić

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

Hiponatremija je čest elektrolitni poremećaj kod hospitalizovanih bolesnika naročito starih, neurohirurških, onkoloških i na odeljenjima intenzivne nege. Hipopituitarizam se može prezentovati hiponatremijom, ali je malo podataka o prevalenci hiponatremije kod ovih bolesnika. Po definiciji hipopituitarizam se odlikuje izolovanim ili multiplim hormonskim deficitom različite etiologije i brzine nastanka. Simptomatska hiponatremija nastaje usled sekundarnog hipokortizma koji je moćan neosmotski stimulus za sekreciju vazopresina, naročito u stanjima pojačanog stresa, kada zbog neadekvatnog lučenja vazopresina dolazi do retencije tečnosti i euvolemijske hiponatremije. Sekundarna hipotireoza je manje značajan faktor u patogenezi hiponatremije kod hipopituitarizma bolesnika. Primena suprafizioloških tzv stres doza hidrokortizona je od vitalnog značaja kod hipopituitarizma bolesnika sa hiponatremijom uz obavezne kontrole natrijuma koji se normalizuje i pre postizanja optimalne nadoknade tiroksinom. Prethodne studije pokazale su veću prevalencu hiponatremije kod starih osoba sa hipopituitarizmom kao i kod nekih pacijenata sa retkim vaskularnim uzrocima hipopituitarizma kao što su Sheehan-ov sindrom, apopleksija tumora hipofize i subarahnoidna hemoragija.

Pored toga sekundarni hipokortizam kod bolesnika lečenih kortikosteroidima se takođe često manifestuje hiponatremijom u toku interkurentnih bolesti naročito infekcija. Imajući u vidu široku primenu kortiko terapije u opštoj populaciji, potrebna je edukacija o značaju određivanja kortizola i testiranju hipotalamo hipofizno adrenalne osovine u stabilnom stanju kod bolesnika koji su se prezentovali simptomatskom hiponatremijom.

S. Antić

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet  
Klinički centar Niš, Klinika za endokrinologiju

Dijabetesna nefropatija (DN) predstavlja učestalu i tešku komplikaciju dijabetesa, koja dovodi do bitno smanjenog kvaliteta života i ranije smrtnosti obolelih od dijabetesa..

Poseban izazov predstavlja DN u dijabetesu tip 2 (DMT2), kako sa dijagnostičkog tako i sa terapijskog aspekta.

Perzistentno povećana albuminurija, sa UACR 30–299 mg/g (mikroalbuminurija) je rani marker za razvoj DN, ali i kardiovaskularne bolesti, pa i smrtnosti u DMT2.

Pored primene ACE- inhibitora ili ARB-a i dobre regulacije krvnog pritiska, značajan aspekt prevencije predstavlja i adekvatan izbor hipoglikemika u ranim, ali i kasnijim stadijumima DN.

U velikim studijama, EMPA-REG i LEADER, hipoglikemici nove generacije, SGLT-2 inhibitor (empaglifozin) i GLP-1 agonist (liraglutid), su pokazali povoljan efekat na progresiju DN. Posebno je interesantan verovatan mehanizam dejstva SGLT-2 inhibitora na renalnu funkciju.

Smanjenjem glomerulske filtracije izbor adekvatne terapije dodatno dobija na značaju. Dokle ići sa metforminom, šta je sa lekovima iz 6 grupa koji su, ili koji bi nam trebali biti na raspolaganju? Odgovori na ova pitanja su od velikog značaja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

M. Mitrović

KC Vojvodine, Klinika za endokrinologiju

Iako se mikrovaskularne komplikacije najčešće dovode u vezu sa tipom 1 dijabetesa (T1DM), kardiovaskularne komplikacija i dalje predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta i kod ove populacije dijabetesnih bolesnika. Insulinska rezistencija, metabolički sindrom i gojaznost se sve češće nalaze i kod bolesnika sa T1DM i u velikoj meri doprinose nastanku makrovaskularnih, ali i progresiji mikrovaskularnih komplikacija. Još od 1991g pominje se termin „double diabetes“, koji se odnosi na osobe sa T1DM, sa pozitivnom porodičnom anamnezom na T2DM i nekim fenotipskim manifestacijama T2DM: insulinskom rezistencijom, prekomernom telesnom masom ili gojaznošću. Ovi bolesnici i pored velikih doza insulina ne postižu zadovoljavajuću glikoregulaciju, a imaju češću pojavu arterijske hipertenzije, dislipidemije uz veći rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija. Još su DCCT i EDIC studija pokazale da se intenziviranom insulinskom terapijom i dobrom metaboličkom kontrolom redukuje rizik od razvoja hroničnih, pre svega mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, ali uz veći rizik od pojave hipoglikemija, porasta TM, obima struka, a samim tim i krvnog pritiska i aterogenog lipidskog profila u populaciji bolesnika sa najvećim porastom TM, uz veći rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija. Insulin kao anabolički hormon stimuliše lipogenezu, inhibira proteinski metabolizam, usporava bazalni metabolizam, a tome doprinosi u velikoj meri egzogena aplikacija insulina i zaobilazanje jetre i njegovog intrahepatičnog metabolizma. Danas postoji veliki broj studija koje su se bavile primenom neinsulinske terapije i u tipu 1 DM (metformin, DPP-4, GLP-1, SGLT2), i njihovog uticaja na glikoregulaciju, ali i na druge metaboličke i KV riziko faktore. Navedena terapija, je kao dodatak insulinskoj terapiji, imala povoljan efekat na redukciju doze insulina, manji porast ili redukciju TM, redukciju TA, ali bez značajne redukcije vrednosti Hba1c. Naravno, nijedan od navedenih lekova ne može zameniti insulinsku terapiju i za sada nisu ni registrovani za lečenje bolesnika sa tipom 1 DM. Buduće studije na većem broju bolesnika, treba da ukažu na benefite i potencijalne rizike navedene terapije i kod bolesnika sa tipom 1 DM.

Ključne riječi: tip 1 diabetes melitusa, insulinska rezistencija, hronične komplikacije, neinsulinska terapija

Lj. Lakić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Diabetes mellitus je jedna od najznačajnijih bolesti modernog doba zbog svojih epidemijskih i/ili pandemijskih razmjera, kao i zbog značajnog udjela u ukupnom morbiditetu i mortalitetu stanovništva i sve viših troškova liječenja. Pojava diabetesa mijenja način života i ima hroničan progredijentan tok, a traje do kraja života. Dokazano da je diabetes vodeći uzrok sljepila, terminalne bubrežne insuficijencije i netraumatske amputacije ekstremiteta, a povećan je rizik od kardiovaskularnih i cerebralnih bolesti. Periferna vaskularna bolest u diabetesu je posljedica formiranja atreomatoznih plakova na arterijama donjih ekstremiteta. Dijabetesno stopalo je poseban entitet periferne vaskularne bolesti zbog učestalosti, uticaja na kvalitet života i smrtnost. U etiopatogenezi postoji ishemija i neuropatija. Klinička slika se manifestuje: neuropatijom, perifernom ishemijom, koštanim deformitetima stopala, patološkim promjenama na noktima i dr. Amputacija je zadnja i najteža posljedica periferne makroangiopatije. Faktori rizika koji doprinose ovom tipu invaliditeta su: muški pol, trajanje diabetesa duže od 10 godina, periferna neuropatija, periferna vaskularna bolest, pušenje, promjene na nozi, raniji ulkusi i kvalitet glikoregulacije. Prema karakteristikama postoji: neuropatsko i neuroishemijsko dijabetesno stopalo. Komplikacije ova dva oblika su različite, što je značajno u tercijarnoj prevenciji stopala. Dijagnoza dijabetesnog stopala postavlja se na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Liječenje predstavlja složen timski rad ljekara različitih specijalnosti. U terapiji je potrebna: adekvatna terapeutska obuča, tretman suve kože, žuljeva, deformiteta, primjena vazoprotektivne terapije (oralno ili parenteralno), rana primjena hiperbarične oksigenacije i hiruške intervencije. Najbolja terapija je prevencija.

Ključne riječi: diabetes, stopalo, lijekovi.

V. Đajić

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka; Klinika za neurologiju, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina  
Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Autonomni nervni sistem (ANS) je dio nervnog sistema koji se nalazi van uticaja voljne kontrole. ANS upravlja mehanizmima pomoću kojih se reguliše i održava funkcija najvažnijih organa i organskih sistema u organizmu, kao što su kardiovaskularni sistem, gastrointestinalni trakt, metabolizam, temperatura tijela i sekrecija egzokrinih žlijezda. Sastoji se iz simpatičkih („ubrzavajući“ dio ANS-a) i parasimpatičkih („umirujući“ dio ANS-a) nerava koji ostvaruju suprotne efekte na ciljne organe i organske sisteme, kao i od enteričkog nervnog sistema koji je pridodat ovom sistemu. Kako bi ANS funkcionisao normalno, neophodno je da se održi ravnoteža između simpatičkog i parasimpatičkog njegovog dijela. Svako narušavanje ove ravnoteže dovodi do predominacije jednog i smanjenja funkcije drugog, njemu suprotnog dijela.

Kliničko testiranje ANS predstavlja značajnu dijagnostičku metodu za postavljanje ili potvrdu dijagnoze kao i metodu za prilagođavanje terapije. Klinički pristup u evaluaciji autonomnih poremećaja podrazumijeva uzimanje detaljne anamneze, klinički pregled i laboratorijske analize, kako bi se dalje napravio plan za ordiniranje dijagnostičkog testa i liječenja. Na osnovu anamneze se mogu dobiti vrlo značajne smjernice o postojećem problemu. ANS je praktično zahvaćen svim bolestima, s obzirom na njegovu funkciju i značaj u regulaciji vitalnih hemodinamskih parametara. Bolesti mozga (infekcije, neoplazme, degenerativne bolesti) mogu izazvati autonomnu disfunkciju. Mnoga akutna neurološka stanja kao što su delirijum, koma, gubitak svijesti kod epilepsije i moždani udar predstavljaju vrlo značajna krizna stanja ANS. Osim mozga, ANS je često oštećen i u sklopu kičmene moždine (multipla skleroza, siringobulbija, amiotrofična lateralna skleroza, neoplazme itd.). Kliničkim testiranjem funkcije ANS može se procijeniti stepen i nivo oštećenja. Značajno mjesto u dijagnostici kliničko testiranje zauzima kod autinornih neuropatija različite etiologije (autoimuna, paraneoplastična, postradijaciona, Guillain-Barré sindrom, porfirija, dijabetična), odnosno autoimunih neuropatija nastalih djelovanjem lijekova ili toksina. Jedan od najčešćih simptoma i pokazatelj autonomne disfunkcije jeste smanjena ortostatska tolerancija, koja se najčešće javlja u sklopu nekih bolesti kao što je vazalovagalna sinkopa, posturalni ortostatsko hipotenzivni tahikardni sindrom (POTS), prolaps mitralne valvule, sindrom hroničnog umora.

Najznačajnije ispitivanje funkcija ANS je pomoću tzv. Tilt testa.

N. M. Lalić

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

Poslednjih godina su brojne epidemiološke studije pokazale istovremenu pandemiju gojaznosti i tipa 2 dijabetesa (T2D) sugerišući na usku povezanost ova dva stanja. Stoga, brojna istraživanja su usmerena u pravcu ispitivanja povezanosti gojaznosti i dijabetesa i ulogu gojaznosti u nastanku T2D. Pokazano je da dominantnu ulogu u patogenetskoj povezanosti gojaznosti i nastanka T2D ima visceralno masno tkivo koje se karakteriše hipertrofičnim adipocitima, inflamacijom, poremećenim insulinskim signalnim mehanizmima i insulinskom rezistencijom. Rezultat navedenih poremećaja je povećana sekrecija slobodnih masnih kiselina sa posledičnim ektopičnim masnim depoima u mišićnom tkivu i jetri uzrokujući insulinsku rezistenciju, i pankreasnim beta ćelijama sa posledičnim defektima insulinske sekrecije. Novije studije su ukazale da značajnu patogenetsku ulogu u ovom procesu imaju proinflamatorni citokini (tumor necrosis factor, TNF; interleukin 6, IL-6), poremećen metabolizam masnih kiselina, mitohondrijalna disfunkcija i poremećaji na nivou endoplazmatskog retikuluma. Sa druge strane, adipociti sekretuju i brojne adipokine koji imaju pro-hiperglikemijske efekte (rezistin, retinol binding protein 4, TNF, IL-6) i aniti-hiperglikemijske efekte (leptin, adiponektin, visfatin, omentin) pa je poremećen međusobni odnos navedenih adipokina u gojaznosti jedan od glavnih mehanizama nastanka dijabetesa, pre svega kroz molekularne i metaboličke abnormalnosti u delovanju insulina (na nivou mišića, jetre i masnog tkiva) ali i defekte na nivou sekrecije insulina. Detaljnije poznavanje navedenih složenih mehanizama povezanosti gojaznosti i dijabetesa usmerilo je dalja ispitivanja u pravcu prevencije nastanka T2D. Studije su pokazale da nemedikamentne mere (dijeta i fizička aktivnost) usmerene na redukciju gojaznosti imaju značajno bolji efekat u prevenciji dijabetesa u odnosu na postojeće medikamentne terapijske mogućnosti.

Ključne riječi: Gojaznost, tip 2 dijabetesa, patogeneza

D. Micić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Odeljenje Medicinskih nauka, Srpska Akademija Nauka i Umetnosti, Beograd, Srbija

Povećanje broja obolelih od kardiovaskularnih oboljenja direktno se pripisuje dramatičnom povećanju broja obolelih od gojaznosti. Nagomilavanje masti u visceralnim depoima kod gojaznih osoba može da utiče na razvoj tipa 2 dijabetesa, dislipidemije, masne jetre, hronične subkliničke inflamacije, hipertenzije i kardiovaskularnih oboljenja. U nezdravom masnom tkivu dolazi do hipertrofije adipocita, povećanja intraćelijskog stresa, povećanja proinflamatornog stanja, sniženja angiogeneze i povećanja u fibrozi i hipoksiji. Posebnu ulogu u patogenezi ateroskleroze ima perivaskularno masno tkivo koje može biti izvor proinflamatornih adipokina i citokina. Adipokini i citokini poreklom iz perivaskularnog masnog tkiva mogu kroz svoje parakrine efekte na endotelijumu dovesti do endotelijalne disfunkcije, hiperkoagulabilnosti, povećanje hemotakse i adhezije monocita. Postoji prelaz iz antiinflamatornog u proinflamatorni profil u tranziciji iz mršavog masnog tkiva u masno tkivo gojazne osobe. Inflamacija u masnom tkivu onda pokreće razvoj bolesti u pojedinim organima, kao što insulinska rezistencija ima ulogu u razvoju Tipa 2 dijabetesa; endotelijalna disfunkcija ima ulogu u progresiji ateroskleroze; steatoza u jetri ima ulogu u razvoju ne-alkoholnog steatohepatitisa. Povećanje leptina zbog postojanja leptinske rezistencije u gojaznosti dovodi do migracije glatkih mišićnih ćelija i njihove proliferacije, angiogeneze i zadebljanja krvnih sudova i njihove kalcifikacije i sniženja u rastegljivosti zida krvnog suda. Gojaznost je nezavisan faktor za razvoj kardiovaskularnog morbiditeta. U okolnostima postojanja hroničnog popuštanja srca, primećeno je da osobe sa preteranom telesnom težinom i blagom do umerenom gojaznosti imaju bolje preživljavanje u poređenju sa bolesnicima koji imaju normalnu telesnu težinu, što je fenomen koji je označen kao paradoks u gojaznosti. Ovaj fenomen trenutno ima različita objašnjenja nastanka i patogeneze.

S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>, D. Vulić<sup>2,3</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

3 Odbor za kardiovaskularnu patologiju ANURS

Kod oboljelih od dijabetesa tipa 2 (DMT2) kardiovaskularna bolest (KVB) je vodeći uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta. Nekoliko velikih, randomizovanih, intervencijskih studija je dizajnirano u cilju ispitivanja efikasnosti striktne kontrole glikemije, hipertenzije i dislipidemije u redukciji makrovaskularnih komplikacija kod oboljelih od DMT2. Međutim, pokazano je da intenzivna glikemijska kontrola može biti korisna u prevenciji mikrovaskularnih, ali ne i makrovaskularnih komplikacija. Studija Accord je čak pokazala povećani kardiovaskularni mortalitet u grupi na intenzivnom tretmanu. Agresivna terapija kod oboljelih od DMT2 sa dugotrajnom hiperglikemijom i često već prisutnim komplikacijama može biti štetna i dovesti do pogoršanja kardiovaskularnih komplikacija, suprotno od efekta kod mlađih pacijenata sa kraćim trajanjem dijabetesa i bez kardiovaskularnih komplikacija. Pokazano je i da su abnormalna glukozna varjabilnost, kao i varjabilnost krvnog pritiska povezani sa oštećenjem endotela krvnog suda kod oboljelih sa kraćim trajanjem dijabetesa i optimalnom metaboličkom kontrolom. Takođe, agresivna terapija sistolnog krvnog pritiska na vrijednosti ispod 120 mmHg nije pokazala prednost u odnosu na ciljnu vrijednost od 140 mmHg. Suprotno ovim nalazima, postoje snažni dokazi da sniženje LDL holesterola primjenom statina na vrijednosti  $\leq 2,6$  mmol/l (ili  $\leq 1,8$  mmol/l u oboljelih od DMT2 sa KVB) značajno redukuje kardiovaskularni rizik. Rezultati ovih studija su, poslije prvobitne frustracije, doveli do izbalansiranog individualnog pristupa koji vodi računa o rizicima intenzivnih terapijskih režima, ništa manje nego o njihovim prednostima. Ova strategija može voditi dugotrajnoj prevenciji hroničnih komplikacija i kardiovaskularnih bolesti.

Ključne riječi: dijabetes, kardiovaskularne bolesti, prevencija

D. Vulić<sup>1,2</sup>, D. Šećerov Zečević<sup>1</sup>, S. Popović Pejičić<sup>2,3</sup>, D. Đekić<sup>3</sup>

1 Odbor za kardiovaskularnu patologiju ANURS

2 Katedra interne medicine, Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci

3 Interna klinika, UKC Banja Luka

Koronarna bolest (KB) se kod oboljelih od dijabetesa mellitusa (DM), bez obzira na tip dijabetesa je česta i procjenjuje se da je morbiditet i mortalitet od ove grupe oboljenja dva do pet puta veći nego kod osoba koje nemaju dijabetes sličnih godina starosti.

Sa preventivnog aspekta, danas se smatra da je DM tip2 ekvivalent koronarne bolesti te da se preporučuje intenzivna kontrola svih faktora rizika za razvoj KB u dijabetesu. Hipertenzija i hiperlipidemija, koji su vrlo često prisutni kod oboljelih od dijabetesa predstavljaju jasne faktore rizika za koronarnu bolest, dok dijabetes sam po sebi nezavisni faktor rizika. Sekundarnu prevenciju čine mere koje su na raspolaganju i pojedincima i čitavoj populaciji radi otkrivanja obolenja i bržeg i uspješnijeg intervenisanja, odnosno, mjere usmjerene protiv progresije ili recidiva obolenja kod osoba sa utvrđenim oboljenjem

Ciljevi EUROASPIRE IV studija sprovedenih u 24 zemlje Evrope da se uporede dijagnostičke i terapijske strategije kod ljudi sa koronarnom bolešću, kada se uzme u obzir metabolizam glukoze (povišena glikemija našte, intolerancija na glukoze i dijabetes) i hronična bubrežna bolest i da se identifikuju mogućnosti za upravljanje rizicima kod pacijenta, poboljšavajući postojeće ili razvijajući nove preporuke, te njihovu implementaciju. Rezultati su pokazali da je kontrola glikemije bila slaba među učesnicima, koji su prethodno imali DM, da četvrtina oboljelih od KB je imala nedijagnostikovan DM, da je načajno je uvođenje OGTT kao dodatno dijagnostičko sredstvo. Kontrola faktora rizika (životne navike, krvni pritisak i nivo lipida u krvi) je daleko od očekivane kao i da je značajna varijacija među centrima.

Potrebna je potpuna klinička procjena koja vodi optimizaciji medicinske terapije, individualnoj edukaciji za promjenu ponašanja i modifikaciju faktora rizika. Specijalizovani programi prevencije i konsultacije pacijenata treba da koriste pristup na pacijentu koji se fokusira na prioritete i ciljeve pacijenta i uključuje promjene načina života u kontekstu života pacijenta.

Ključne riječi: koronarna bolest, sekundarna prevencija

A. Jotić

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

Gestacijski dijabetes (GD) je bilo koji stepen poremećaja tolerancije glikoze koji je prvi put otkriven u trudnoći i može komplikovati tok trudnoće, porođaja ili biti uzrok fetalnih malformacija. Procenjuje se da GD komplikuje 1-14% trudnoća. Faktori rizika za ispoljavanje GD su gojaznost, pozitivna porodična anamneza za dijabetes, starija životna dob, prethodna makrozomija ploda i /ili dijagnoza GD.

Poznato je da je nezadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u trudnoći nedvosmisleno povezana sa povišenim rizikom za pojavu neželjenih ishoda kako za majku, tako i za novorođenče. U tom smislu, smatra se da su u pacijentkinja sa GD ciljne vrednosti glikemije: našte etesa (T2D) kao i potencijalni kardiovaskularni morbiditet u daljem životu.

U celini, postizanje i održavanje optimalne metaboličke kontrole dijabetesa tokom trudnoće, ostaje neophodnost u cilju smanjenja rizika za pojavu neželjenih perinatalnih ishoda u trudnica sa GD, a dalje praćenje ovih bolesnica značajan je korak u prevenciji T2D i kardiovaskularnog morbiditeta.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes, perinatalni ishod, insulin

T. Milenković

JZU Univerzitetska Klinika za endokrinologija, dijabetes i poremećaje metabolizma,  
Skopje, Makedonija

There is a growing consensus that blood glucose control, and postprandial control in particular, must become more aggressive if we are to stem the growing tide of diabetes-related complications and mortality. There are a lot of limitations of traditional oral hypoglycemic agents, treatment regimens, delivery devices and conventional insulin formulations. This fact in combination with patient factors, have prevented the majority of people with type-2 diabetes from realizing the potential benefits of diabetes therapy and achieving recommended glycemic targets. Fortunately, modern oral hypoglycemic agents, insulin analog formulations, new treatment regimens, and advanced delivery devices are now available. Features of these new characteristics in diabetes treatment will be discussed, and comparison of this treatment to the current one will be made. Once physicians become familiar with these tools and incorporate them into daily practice, they will be able to better tailor diabetes treatment to the needs of individual patients. Expected result will be that more patients should be able to reach recommended glycemic targets with greater convenience and safety than has previously been available.

Keywords: diabetes, treatment

A. Janež

University Medical Center Ljubljana, Slovenia

Type 2 diabetes is a progressive disease, and most people with diabetes will eventually require adjunctive pharmacotherapy to optimize their glycemic control. As the majority of people with type 2 diabetes are overweight or obese, weight management is an essential component of diabetes management to improve their overall health and quality of life. Each increase in body mass index of 5 kg/m or higher is associated with about a 30% higher overall mortality rate. In contrast, Look AHEAD has shown that a loss of 5–10% of body weight can reduce HbA1c levels, improve cardiovascular disease risk factors, and decrease use of diabetes, hypertension, and lipid-lowering medications. Many of the currently available glucose-lowering drugs are associated with weight gain, which makes it challenging for both prescribing clinicians and patients. The current ADA/EASD Clinical Practice Guidelines update on the pharmacologic management of type 2 diabetes recommend individualization of therapy and glycemic targets. Clinicians should take into consideration not only the drug's efficacy and safety profiles but also its propensity for causing hypoglycemia and weight gain. Given that the number of glucose-lowering drugs is expanding rapidly, a better understanding of the impacts of current and emerging therapies on body weight will serve as a useful guide. Metformin remains the first-line drug after diet and exercise therapy. The next add-on agent could be selected from the incretin or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor class, because these drugs rarely cause hypoglycemia and may lead to modest weight loss. Weight loss observed with SGLT2 inhibitor treatment is often limited to less than 4 kg after even 52 weeks of treatment. This attenuation of weight loss may occur because SGLT2 inhibitor-induced glycosuria is accompanied by compensatory hyperphagia, as demonstrated in animal studies and suggested also by human studies. When insulin therapy is considered, choosing a basal insulin that is associated with less nocturnal hypoglycemia and weight gain is recommended. Emerging therapies using combination therapy of an incretin-sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor or glucagon-like peptide-1 agonist-basal insulin hold promise to achieve robust glycemic control with weight loss and low risk for hypoglycemia. Although improvement of glucose control remains the primary goal in pharmacological treatment of type 2 diabetes, avoidance of pharmacologically induced weight gain should also be considered as a clinically important goal.

L. Duvnjak

Vuk Vrhovac University Clinic-Uh Merkur, Zagreb, Croatia

The need for combining antidiabetic agents in order to achieve better glycemic control has been widely recognized. For a long period of time the choice of agents suitable for combo therapy was limited. In the last decades with the expanding armamentarium of antidiabetic agents combo therapy has become more complex. The current recommended treatment approach calls for combining agents that have shown beneficial effects in clinical trials and targeting as many of the pathophysiological defects as possible. In this context treatment choices in type 2 diabetes (T2DM) need to be within a multi-factorial risk reduction framework.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have an established role in T2DM management due to efficacy in achieving glycemic control and weight reduction. They mimic the effects of endogenous GLP-1 stimulating pancreatic insulin secretion in a glucose-dependent fashion, suppressing pancreatic glucagon output, slowing gastric emptying and decreasing appetite.

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are a novel class of antidiabetic agent with beneficial effects on glycemic control, weight loss and blood pressure reduction. They act at the proximal convoluted tubule by blocking the reabsorption of glucose by insulin independent mechanism.

Combination therapy with these two agents acting by different mechanisms offers the advantage of preventing compensatory mechanisms and the potential of producing an additive reduction in HbA1c.

This combination is particularly interesting in light of the recently reported cardiovascular-outcomes studies (LEADER, EMPA-REG) confirming cardioprotection of both agents in T2DM patients with increased CV risk.

Recently published Duration 8 Study has shown that the combination of exenatide and dapagliflozin was associated with significantly greater reductions than either individual agent in HbA1c, weight, and systolic blood pressure in T2DM patients inadequately controlled on metformin. These beneficial effects occurred without hypoglycemic events and with no unexpected safety findings. However, the cardiovascular benefit of the combination of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors over the individual drugs needs to be demonstrated. In the meantime, in everyday clinical practice an appropriate patient selection remains crucial, emphasizing the importance of the concept that not one therapy fits every T2DM patient.

Keywords: type 2 diabetes, GLP-1RA, SGLT2 inhibitors, Combination therapy



D. Micić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu  
Odeljenje Medicinskih nauka, SANU Beograd, Srbija

U poslednjih nekoliko dekada došlo je do rapidnog porasta gojaznosti zajedno sa njenim komorbiditetima. Obimne promene životnog stila, koje uključuju ishranu, fizičku aktivnost i bihevioralnu terapiju predstavljaju osnovu za terapiju gojaznosti. Terapija lekovima, primena medicinskih sredstava ili barijatrijska hirurgija su indikovani kada dijeta, fizičke vežbe i bihevioralni metodi ne postignu zadovoljavajuće rezultate. Farmakoterapija za gojaznost se uvodi u bolesnika čiji je indeks telesne mase (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> i u bolesnika čiji je indeks telesne mase  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> uz prisustvo jednog ili više komorbiditeta. FDA je odobrila u SAD za hroničnu terapiju gojaznosti sledeće lekove: orlistat; lorcaserin; phentermin/topiramata; bupropion/naltrexon i liraglutid, dok je EMEA u Evropi odobrila za terapiju gojaznosti: orlistat; bupropion/naltrexon and liraglutid. Orlistat je snažan selektivni inhibitora pankreasne lipaze koji snižava apsorpciju masti iz creva. Lorcaserin je selektivni 5-HT<sub>2C</sub> receptorski agonist. Aktivacija serotoninskih receptora u hipotalamusu snižava unos hrane. Kombinacija phentermin/topiramata snižava telesnu težinu tako što phentermin suprimuje apetit, dok topiramata deluje na energetsku homeostazu. Fiksna kombinacija naltrexona (antagoniste za opijadne receptore) i bupropiona (inhibitora preuzimanja dopamina i norepinefrina) ima sinergistički efekat na sniženje apetita i sniženje telesne mase. Liraglutid je GLP-1 analog koji injiciran u dozi od 3 mg jednom dnevno snižava glad i uzrokuje osećaj punoće u želudcu i sitost. Terapijska efikasnost za većinu lekova za gojaznost se procenjuje kao sniženje telesne težine za  $\geq 5\%$  od inicijalne telesne težine posle tri meseca (za liraglutid  $\geq 4\%$  posle 16 nedelja) i u slučaju da je ovaj odgovor postignut, terapija se nastavlja. Ovi podaci ukazuju na postojanje specifičnih responderskih fenotipova kod kojih upotreba adekvatne terapije za gojaznost može da dovede do značajnog sniženja telesne težine. U budućnosti se može očekivati primena različitih kombinacija lekova, imajući u vidu različite mehanizme koji doprinose razvoju globalne epidemije gojaznosti. Intragastrični baloni spadaju među novo razvijene endoskopske metode za lečenje gojaznosti. Baloni zauzimaju prostor u trbuhu, indukuju sitost i sniženje unosa hrane. Implantabilno sredstvo za gubitak telesne težine je odobreno od strane FDA u 2015. Sredstvo radi tako što prekida signale nervusa vagusa što dovodi do zastoja u pražnjenju želudca, rane sitosti i redukcije gladi. Barijatrijska hirurgija je najefikasnija terapija za ozbiljnu gojaznost i njene komorbiditete. Glavne kliničke procedure su prilagodljiva želudačna vrpca, vertikalna sleeve gastrektomija, Roux-en-Y gastrični bypass and biliopankresna diverzija.

M. Šumarac-Dumanović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu  
Multidisciplinarni centar za lečenje gojaznosti  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,  
Beograd

Gojaznost ispunjava tri osnovne karakteristike bolesti. Prvo bolest se karakteriše prepoznatljivim znacima i simptomima. Druga karakteristika je abnormalno funkcionisanje u nekom delu tela. U gojaznosti, to bi moglo da se odnosi na hipotalamus i njegove centre za regulaciju unosa hrane i glad. Takođe i masno tkivo može postati infiltrirano inflamatornim ćelijama što vodi nenormalnom lučenju adipokina i citokin. u krvotok. Ovi faktori dovode do razvoja insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma, steriliteta. Kao treće, bolest dovodi do povećanja smrtnosti uglavnom zbog kardiovaskularnih bolesti, ali i češće pojave carcinoma. Argumentima koji podržavaju da se gojaznost naziva bolešću leži u jednostavnoj činjenici da kada se jednom uspostavi, ponaša se kao hronična bolest. Kada osobe akumuliraju višak masnog tkiva i ono postane disfunkcionalno, i kao takvo utiče na razvoj brojnih komorbiditeta, ne postoji poznati način da se stanje vrati na tačku kada bi ove osobe mogle da se smatraju "izlečenim". Za razliku od mnogih drugih bolesti koje možemo da izlečimo gojaznost izgleda da ne možemo. Gojaznost je povezana sa kraćim životnim vekom i smanjenjem kvaliteta života. Gojaznost je nastaje u interakciji između gena, životne sredine i ponašanja. U praksi, gojaznost se ponaša isto kao i svaka druga hronična bolest, tj. možemo izmeniti kurs ili čak poboljšati stanje promenom navika, medicinskim ili hirurškim tretmanima do te mere da više ne može predstavljati pretnju po zdravlje, ali je u najboljem slučaju u "remisiji" - kada lečenje prestane, težina se vrati – ponekada i sa "osvetom", jer patološka biologija gojaznosti se dugo vremena održava. "Set-tačka", čak i 5 godina nakon gubitka težine je visoka i stalno teži da bude dostignuta.

S. Polovina

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

Smanjenje telesne mase kod gojaznih osoba ima višestruke dobrobiti za organizam, od poboljšanja metaboličkih parametara i smanjenja opterećenja na lokomotorni sistem do poboljšanja komorbiditeta gojaznosti u koje se ubrajaju dijabetes tipa 2, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, sindrom policističnih jajnika, nealkoholni steatohepatitis, hiperurikemija i oboljenja lokomotornog sistema.

U zavisnosti od vrste barijatrijske operacije, remisija tipa 2 dijabetesa, javlja se u proseku kod 87% bolesnika. Za postizanje remisije dijabetesa je važna dužina trajanja dijabetesa, vrsta terapije i postojanje komplikacija. Preko 90% bolesnika sa hipertenzijom može da značajno smanji dozu i broj antihipertenziva, od toga značajan procenat bolesnika nakon smanjenja telesne mase većeg od 30%, ima dobro regulisan krvni pritisak bez primene antihipertenziva. Kod žena sa sindromom policističnih jajnika, nakon smanjenja telesne mase većeg od 20%, naročito posle barijatrijskih procedura, dolazi do normalizacije menstrualnog ciklusa, a oko 60% prethodno infertilnih žena postane fertilno u periodu od tri godine nakon barijatrijske procedure. Podaci analize kvaliteta seksualnog života muškaraca, pokazuju značajno poboljšanje nakon smanjenja telesne mase što se dovodi u vezu sa povećanjem koncentracije slobodnog testosterona i smanjenja nivoa estrogena. Nakon RYGB dolazi do remisije apoptoze hepatocita i poboljšanja histoloških karakteristika hepatocita kod pacijenata sa NASH. Različite vrste metaboličke hirurgije imaju i različite efekte na smanjenje pojedinih lipidnih frakcija što značajno utiče na smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Barijatrijska/metabolička hirurgija kod pažljivo odabranih pacijenata i uz poštovanje indikacija za hirurško lečenje gojaznosti ima svoje značajno mesto u lečenju metaboličkih komorbiditeta gojaznosti predstavljajući terapijsku opciju sa dugotrajnim efektom.

E. Stokić

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

Gojaznost je danas jasno definisana kao bolest koja nastaje nagomilavanjem masne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja brojnih komplikacija. Kako je definisana kao uvećanje masne mase, sve konsekvence gojaznosti razvijaju se kao posledica morfoloških i funkcionalnih promena unutar masnog tkiva. Odgovorna je za pojavu brojnih komplikacija kao što su kardiovaskularne bolesti, dislipidemija, tip 2 šećerne bolesti, bolesti gastrointestinalnog, respiratornog, lokomotornog i reproduktivnog sistema, maligne bolesti, psihosocijalni problemi i brojnih drugih. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi uočena je pojava normalno uhranjenih osoba sa uvećanjem masne mase tela i povećanim kardiometaboličkim rizikom, ali s druge strane, gojazne osobe bez metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja. Metabolički zdrave gojazne osobe (Metabolically healthy obese, MHO) imaju BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup>, veći udeo masne mase, ali je masa intraabdominalnog masnog tkiva u granicama normale, kao i insulinska senzitivnost, nivo triglicerida i HDL-holesterola. Metabolički gojazne, ali normalno uhranjene osobe (Metabolically obese normal weight, MONW) imaju normalan BMI, uvećanu masnu i intraabdominalnu masnu masu, insulinsku rezistenciju i proaterogeni lipidski i lipoproteinski profil. Nisu jasno definisani kriterijumi za evaluaciju ovih kliničkih entiteta, ali je predložena klasifikacija normalno uhranjenih, gojaznih i osoba sa prekomernom telesnom masom na metabolički zdrave i one sa metaboličkim poremećajima na osnovu prisustva manje od dva, odnosno dva ili više kardiometaboličkih poremećaja, koji podrazumevaju vrednosti krvnog pritiska, nivo triglicerida, HDL-holesterola, glikemije, CRP i indeksa insulinske rezistencije (HOMA). Savremena istraživanja u ovoj oblasti medicine usmerena su ka upoznavanju promena na nivou masnog tkiva kao metabolički aktivne endokrine žlezde, što bi moglo da objasni niz poremećaja koji će tek kasnije postati klinički evidentni kao povećan kardiometabolički rizik.

K. Lalić

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

Sa preventivnog aspekta, dijabetes se može smatrati ekvivalentom kardiovaskularne bolesti (KVB). Najčešći poremećaj metabolizma lipoproteina u dijabetesu je povišenje nivoa triglicerida (Tg), sniženje HDL holesterola (h), dok nivo LDL-h ne mora biti značajno povišen u poredjenju sa nedijabetičarima. Međutim, u dijabetesu postoje značajne kvalitativne promene LDL partikula (mali gusti LDL bogat trigliceridima) koje ga čine osjetljivim na oksidaciju čime je i rizik za pojavu ateroskleroze povišen. Prema najnovijim preporukama primarni terapijski cilj u dijabetesu i dalje je normalizacija nivoa LDL-h. U pacijenata sa dijabetesom bez KVB primarni cilj je LDL-h ja ističu novu grupu lekova, monoklonska antitela na PCSK9, glavni regulator razgradnje i aktivnosti LDL receptora. Pokazano je da primena ove grupe lekova (alirokumab i evolokumab) dovodi do značajnog dodatnog smanjenja nivoa LDL-h (40-70%). Preliminarni rezultati pokazuju i da je efekat PCSK9 inhibitora u smanjenju rizika za aterosklerozu značajan, iako višegodišnje, randomizovane studije još uvek nisu završene.

Ključne riječi: dijabetes, lipidi

M. Hajder

Univerziteski klinički centar Tuzla  
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Ateroskleroza je sistemska disfunkcija endotela, fokalna reakcija, hronična inflamacija, fibroproliferacija, metabolička disfunkcija, protrombotička imunološka multifaktorijalna bolest intime arterija prouzrokovana modifikovanim ox-LDL-holesterolom, hemodinamskim i redoks stresom. Karakteriše se endotelnom disfunkcijom, akumulacijom infiltracijom imunoloških stanica (monocit/makrofag, T limfocit i mastocit), ekstracelularnih i intracelularnih lipida, lučenjem proinflammatoryh citokina (IL-6, IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), formiranjem pjenastih stanica, proliferacijom glatkih mišićnih stanica i akumulacijom vezivno-tkivnih proteina. Angiotenzin II, ox-LDL, trombin aktiviraju makrofage, endotelne stanice, glatke mišićne stanice i trombocite na lučenje proinflammatoryh citokina, hemokina, tkivnih faktora rasta (TGF- $\beta$ ) koji sintetišu kolagen i elastin, tako da lipidna nakupina pjenastih stanica postaje fibrolipidna, odnosno nastane plak. Pod utjecajem IL-6 u jetri nastaje CRP, PAI-1, i fibrinogen. Glavni uzrok pucanja kape ateroma su proteinaze (matrix metalloproteinases), koje izlučuju makrofazi i T-limfociti. Pri pucanju kape krv ulazi u aterom, a kako su pjenaste stanice trombogene, doći će do stvaranja tromba, nastaje vazospazam, subokluzija ili potpuna okluzija krvne žile, te nastaje akutni koronarni sindrom. Bolest koja je uzrok aterotromboze je metabolički sindrom (MetS)/tip 2 dijabetes. MetS se danas smatra ekvivalentom aterotromboze i koronarnog rizika, dok se tip 2 dijabetes smatra rizikom kao raniji AIM. Glavni etiološki faktori ateroskleroze su angiotenzin II i small, dense LDL (ox-LDL). Angiotenzin II dovodi do endotelne disfunkcije, dok je ox-LDL antigen za pokretanje imunološke reakcije. Endotel je produktivno tkivo koje luči vazodilatatore (NO, bradikinin), vazokonstriktore (endotelin-1 i angiotenzin II, tromboksan A2 i serotonin), inflamatorne medijatore (citokine), faktore homeostaze, tromboze i faktore redoks stresa. Najrazornije posljedice ateroskleroze su AIM i moždani udar. Terapija aterotromboze je liječenje MetS/tip 2 dijabetesa. Incijalna terapija su statini u prevenciji imunološke upale i ACE-inhibitori ili sartani za stabilizaciju plaka i sprečavanje ruptur plaka.

Ključne riječi: aterotromboza, imunološke stanice, proinflammatoryh citokini, MetS/ dijabetes tip 2.

M. M. Pešić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Niš

Veliki broj obolelih od dijabetesa tip 2 (oko 80%) ima višestruke kardiovaskularne faktore rizika: dokazanu ishemijsku bolest srca ili već predhodni kardiovaskularni događaj, dislipidemiju, hipertenziju, gojaznost. Rizik od kardiovaskularnog događaja se povećava sa svakim porastom HbA1c za 1%. Stoga pacijenti sa dijabetesom tipa 2, pored multifaktorijalne intervencije koja podrazumeva regulaciju telesne težine, lipidnog statusa i tenzije uz prestanak pušenja, treba da postignu optimalnu glikemijsku kontrolu. ADA/EASD vodiči daju preporuke o individualnom terapijskom pristupu svakom obolelom od dijabetesa tipa 2. Ovi vodiči takođe preporučuju da u pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom treba izbegavati lekove koji u značajnoj meri nose rizik od hipoglikemijskih epizoda. Hipoglikemija može kompleksnim mehanizmima uzrokovati akutni ishemijski događaj.

Preporučeni oralni antidijabetici u tretmanu dijabetesa tip 2 su: metformin kao lek prve linije, preparati sulfonilureje, tiazolidindioni, DPP4 inhibitori i SGLT 2 inhibitori. Svaka grupa lekova ima sebi svojstven mehanizam delovanja te pokazuje specifičnosti u pogledu efikasnosti, rizika od hipoglikemija, efekta na telesnu težinu i neželjenih efekata.

U predavanju se razmatraju sve navedene grupe lekova sa posebnim osvrtom na prednosti ili mane koje ovi preparati mogu pokazati u pacijenata sa već postojećom ishemijskom bolešću srca.

A. Bureković

Klinika za Nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCUS

Metabolički sindrom naziv za udruženu pojavu visceralnog oblika gojaznosti, intolerancije glukoze ili inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije i dislipidemije. Ovi se poremećaji javljaju istovremeno u osoba sa M.S., mnogo češće nego bi to mogla biti slučajnost, te predstavljaju značajan faktor rizika za razvoj Diabetes mellitus Tip2 i kardiovaskularnih bolesti. Osim gore mogu biti prisutni: kompenzatorna hiperinzulinemija, hiperurikemija, proinflamatorno, protrombotično stanje, endotelna disfunkcija, policistični ovarijalni sindrom i nealkoholni steatohepatitis. U novije vrijeme se govori i o nedostatku vitamina D, mikroalbuminuriji, visokim vrijednostima osteokalcina kod žena u menopauzi, visokim vrijednostima IGF-1 kod starijih osoba, niskim vrijednostima adiponektina kod gojaznih adolescenata. Međunarodna dijabetološka federacija /IDF/ je 2006.g. dala sljedeće smjernice: abdominalna gojaznost (definisana po obimu struka, u skladu sa specifičnim vrijednostima za različita geografska područja i etničke skupine, ako je BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>, može se pretpostaviti abdominalna gojaznost, te obim struka ne treba mjeriti) i bilo koja dva kriterija od navedenih: povišeni trigliceridi > 1,7 mmol/l, ili već tretirana hipertrigliceridemija, smanjen HDL-holesterol: 85 mm Hg, ili liječenje prethodno dijagnosticirane hipertenzije, povišena glikemija natašte > 5,6 mmol/l, ili prethodno dijagnosticiran Diabetes mellitus tip 2. Ako je GUK natašte > 5,6 mmol/l, preporučen je OGTT, ali nije potreban za definiciju prisutnosti sindroma. Tretman: prva linija promjena životnog stila, dijeta fizička aktivnost, smanjenje tjelesne težine. Međutim, ako u roku od tri do šest mjeseci nema poboljšanja, uključićemo lijekova. U principu, neke uobičajene bolesti koje čine metabolički sindrom tretiramo odvojeno: antihipertensive, antilipemike, Metformin kod inzulinske rezistencije, poremećene glukoze natašte ili šećerne bolesti tip 2.

Ključne riječi: Metabolički sindrom, hipertenzija, gojaznost hiperlipidemija

## P46\_SAVREMENA TERAPIJA HIPERGLIKEMIJE U TIPU 2 DIJABETESA: PORUKE STUDIJA KARDIOVASKULARNIH ISHODA

*predavanje  
po pozivu*

N. M. Lalić

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

Posljednjih godina su definisane nove preporuke za terapiju hiperglikemije u tipu 2 dijabetesa (T2D), u kojima se značajne novine odnose na ciljne vrednosti glikemije kao i na mesto i ulogu novih antihiperglikemijskih agenasa. Zajednički konsenzus ADA i EASD o terapiji hiperglikemije u T2D ističe da se terapija novootkrivenog T2D započinje istovremenom promenom izmene životnog stila uz metformin. U slučaju da se ne postigne optimalna glikoregulacija (HbA1c) nema potrebu individualizacije, posebno sa aspekta istovremene KV sigurnosti ovih lekova. U tom smislu, rezultati najnovijih velikih, randomizacionih studija ispitivanja upravo KV sigurnosti novih lekova u T2D ukazali su da primena pojedinih lekova iz grupe GLP-1 receptor agonista i SGLT-2 inhibitora može značajno redukovati KV događaje. Takođe, uz pokazane kardioprotektivne efekte uočeni su i određeni renoprotektivni efekti. Međutim, slično dizajniranije studije ispitivanja DPP-4 inhibitora nisu pokazale superiornost u prevenciji KV događaja, ali su rezultati ukazali da ovi preparati ne pogoršavaju kardiovaskularne ishode u pacijenata sa dijabetesom. Rezultati navedenih studija su izuzetno ohrabrujući i sugerišu da u se u izboru terapijskog agensa u pacijenata sa T2D mora uzeti u obzir i prisustvo KV komplikacija da bi se odgovorilo individualnim potrebama pacijenta.

Ključne riječi: tip 2 dijabetesa, terapija, kardiovaskularni ishodi

## P47\_ZNAČAJ INDIVIDUALNE KONTROLE GLIKEMIJE U PREVENCIJI I LIJEČENJU DIJABETESA TIP 2: OD PREPORUKA DO DILEMA

*predavanje  
po pozivu*

S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske  
2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Terapijski pristup u dijabetesu tipa 2 (DMT2) podrazumijeva optimalnu glikoregulaciju u cilju smanjenja rizika nastanka dijabetesnih komplikacija. Usmjeren je na postizanje ciljnih vrijednosti glikolizovanog hemoglobina (HbA1c), glikemije natašte i postprandijalno. Preporuke za liječenje DMT2 Američke dijabetesne asocijacije i Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa, koje su ažurirane 2015 godine, sugerišu da ciljne vrijednosti i antihiperglikemijska terapija moraju biti individualizovane. Kontrola glikemije je i dalje u fokusu, ali u sklopu programa smanjenja sveukupnog kardiovaskularnog rizika koji uključuje prestanak pušenja i usvajanje zdravih životnih navika, kontrolu krvnog pritiska i lipida i u nekim slučajevima antiagregacionu terapiju. Medikamentna terapija oboljelih od DMT2 obuhvata individualizovanu, sekvencijalnu primjenu agensa u 4 osnovna koraka. U svakom od ovih koraka, uvođenje monoterapije ili kombinacije agensa određuje se individualno, uzimajući u obzir efikasnost agensa u postizanju ciljnih vrijednosti HbA1c, sklonost ka hipoglikemiji, promjene u tjelesnoj težini i glavna neželjena dejstva. Izbor terapije se temelji na karakteristikama lijeka i pacijenta, sa ciljem poboljšanja kontrole glikemije uz minimalne nuspojave. Glavni fokus terapije je sveobuhvatna redukcija kardiovaskularnog rizika.

Ključne riječi: dijabetes, glikoregulacija, faktori rizika

## P49\_ASIMPTOMATSKA ISHEMIJSKA BOLEST SRCA: DA LI JE STRATIFIKACIJA RIZIKA PUTEM NEINVAZIVNIH TESTOVA MOGUĆA I EFEKTIVNA?

predavanje  
po pozivu

T. Kovačević-Preradović<sup>1</sup>, B. Stanetić<sup>1</sup>, M. Ostojić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka

Ishemijska bolest srca je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod dijabetičara. Istraživanja ukazuju da je učestalost kardiovaskularnih događaja kod dijabetičara bez prethodne istorije koronarne bolesti srca (CAD) veoma slična onoj kod nedijabetičara sa poznatom CAD pa se dijabetes sam po sebi može smatrati ekvivalentom CAD. Asimptomatski pacijenti sa dijabetesom imaju veću prevalencu ateroskleroze koronarnih arterija kao i aortne valvule u poređenju sa pacijentima bez dijabetesa, a u vezi sa tim i visoku incidencu infarkta miokarda i ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta. Kardiološke preporuke za dijagnostiku ishemijske bolesti kod dijabetičara se uglavnom odnose na dijabetičare sa dva ili više faktora rizika kao što su periferna okluzivna bolest, visok koronarni kalcijumski skor i proteinurija. Međutim, rezultati prospektivnih studija pokazali su kontroverzne rezultate čak i kod visoko rizičnih asimptomatskih dijabetičara u smislu dijagnostike i predikcije kardiovaskularnih događaja: DIAD (engl. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) studija nije dokazala značaj skrininga na ishemiju kod asimptomatskih dijabetičara, dok je BARDOT (engl. Basel Asymptomatic High-Risk Diabetics Outcome) studija utvrdila prognostički značaj neinvazivnih testova kod asimptomatskih dijabetičara sa inducibilnom ishemijom. Najnovija istraživanja ukazuju na prognostički značaj kombinovanih neinvazivnih testova kod visoko rizičnih asimptomatskih dijabetičara bez prethodne CAD. Stres ehokardiografski pregled na ishemiju, sa evaluacijom segmentih ispada kontraktilnosti zidova lijeve komore, je jedna od najrasprostranjenijih dijagnostičkih metoda. Preporučuje se istovremena procjena koronarne rezerve protoka (CFR), gdje je izvodljivost procjene transtorakalnom doppler ehokardiografijom u medio-distalnom segmentu LAD (engl. left anterior descending, lijeve prednje descendente) koronarne arterije veća od 90% što povećava dijagnostički i prognostički značaj standardne stres ehokardiografije. Ehokardiografsko mjerenje naprezanja («strain») miokarda je dodatni obećavajući instrument za procjenu kardiološke funkcije i prognoze kod asimptomatskih dijabetičara obzirom da se globalno longitudinalno naprezanje (GLS, engl. global longitudinal strain) pokazao kao pouzdaniji parametar procjene sistolne funkcije lijeve komore u odnosu na konvencionalnu «ejekcionu frakciju» (EF).

## P50\_NEONATLNO PROGRAMIRANJE ADULTNIH BOLESTI

predavanje  
po pozivu

S. Živić, S. Stanković, V. Cvetković, J. Vučić, K. Vasić, D. Milojević

Klinika za dječje bolesti, KC Niš, Srbija

Deca rođena mala za gestaciono doba (MGD) predstavljaju jedan od najznačajnijih javno zdravstvenih i populacionih problema svake savremene države pa i Srbije: kako po svojoj učestalosti (najmanje 10%), tako i po visokom i ranom morbiditetu i mortalitetu koji nosi. Od sve MGD dece 90% njih prave fenomen brze nadoknade rasta ("catch-up growth") - posebno ona koja imaju značajniji dodatak u telesnoj masi u velikom su riziku za razvoj ozbiljnih metaboličkih poremećaja procesom fetalnom i neonatalnog programiranja. Ovakvo "programiranje" u miljeu naglog dodavanja u telesnoj masi kao i češće prisutnih genetskih defekta, omogućavaju rano konstituisanje metaboličkog sindroma sa visokim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim morbiditetom i mortalitetom.

Fetalno okruženje, gestaciona dužina kao i masa mogu imati presudan uticaj na psihičko i fizičko zdravlje, kako u dječjem uzrastu, tako i u odraslom dobu. Odavno je poznata povezanost porođajne mase i rizika od razvoja metaboličkih bolesti. Ovo je otkriće dovelo do definisanja hipoteze "štedljivog genotipa".

U Srbiji se već dugo u proseku rađa oko 65.000 dece godišnje – ako je incidencija rađanja MGD dece oko 10%, znači da se svake godine u Srbiji rodi oko 6.500 "sitne" dece. U respektibilnoj bazi podataka ("IOS baza") dece rođene MGD za 9 godina trajanja upisano je 260 deteta koja primaju hormon rasta – detektovano je, dakle, samo oko 4% njih! Još tragičnije - nijedno MGD dete koje je imalo nagli postnatalni rast do današnjeg dana nije prepoznato!!! Kako prepoznati a kako lečiti ovu brojnu decu, koja će kasnije sigurno postati pacijenti adultnih endokrinologa i kardiologa? O tome govori ovaj rad.

Ključne riječi: mala porođajna masa, mala porođajna dužina, programiranje, nizak rast, metabolički sindrom

G. Bukara-Radujković

Klinika za dječije bolesti Banja Luka

Sistem za kontinuirano praćenje glikemije predstavlja značajan napredak u tehnologiji i olakšava sprovođenje optimalne kontrole dijabetesa. Upotreba uređaja za kontinuirano praćenje glikemije u realnom vremenu ranije 3 dana, danas 7 dana, pruža 24- satno kontinuirano mjerenje glikemije i ima potencijal da poveća broj pacijenta sa ciljnim HbA1c, da smanji glikemijsku varijabilnost i smanji rizik od ozbiljnih hipoglikemija. Upotreba ovog uređaja može da poboljša dnevno doziranje bolusa insulina, poboljša noćnu kontrolu sa hipoglikemijskim alarmima. Koristeći retrospektivne podatke može da optimizira noćne bazalne vrijednosti insulina i olakša razumijevanje u doziranju insulina.

Posljednjih godina, nekoliko studija je dokazalo prednost upotrebe CGM samog ili kao dio senzor- augmentid pumpe (SAP) kod pedijatrijskih pacijenata. Juvenilna Diabetes Istraživačka Fondacija (JDRF)- CGM studija je pokazala efekat SAP u odnosu na multiple dnevne injekcije poslije 12 mjeseci i učestalosti primjene senzora (>6 dana/sedmicu) u pacijenata sa T1D koje je rezultiralo sniženjem HbA1c i izbjegavanjem hipoglikemija.

Prva meta-analiza (2011) jasno je pokazala pozitivan uticaj kontinuiranog monitoringa glikemije na metaboličku kontrolu u odnosu na samokontrolu glikemije (smanjenjem HbA1c za 0,3%). Duža i češća upotreba senzora vodi ka boljem HbA1c.

Prvi korak ka vještačkom pankreasu je već učinjen u mnogim zemljama pa i u našoj zemlji i u svakodnevnoj je upotrebi. To je funkcija u insulinskoj pumpi sa glukoznim sensorom koja prekida njen rad kada je nivo glikemije u hipoglikemijskom opsegu. Ova opcija ima mogućnost skraćanja vremena provedenog u hipoglikemiji kao i smanjenja broja ozbiljnih noćnih hipoglikemija (75% u mladih).

Saopšteno da alarmi za hipoglikemiju noću nisu uspješno smanjili noćne hipoglikemijske događaje jer 71% djece sa dijabetesom ne reaguje na alarme tokom noći. Moguće je da će vještački pankreas, koji automatski reguliše nivo glikemije u krvi, pomoći u prevazilaženju ovog problema i značajno poboljšati kvalitet života djece sa dijabetes melitusom tipa 1.

S. Hasanbegović

Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu, Pedijatrijska Klinika

Inzulinska pumpa (IP) ili kontinuirani sistem supkutane infuzije insulina (CSII), uvedena je u terapiju dijabetesa prije gotovo pola stoljeća. Savremene IP su u upotrebi od 1978. godine. U IP se koriste veoma brzo-djelujući inzulinski analozi čime se smanjuje varijabilnost djelovanja insulina a takođe i varijabilnost glikemije. Tehnologija IP je napredovala do nivoa preciznog ispunjavanja fizioloških zahtjeva za insulinom. Programabilna administracija insulina u bazalnim i bolus modovima je integrisana i proširena dodavanjem senzora glukoze koji pruža podatke o glikemiji u realnom vremenu i omogućava sprečavanje hipoglikemije automatskim prekidom isporuke insulina. Uspostavljanjem funkcionalno zatvorene petlje tj. "umjetnog pankreasa" stvaraju se realne šanse za 24-satni potpuno fiziološki način isporuke insulina.

Zbog svih navedenih prednosti terapija IP se sve češće uvodi kod djece i mladih sa TIP 1 diabetes mellitusom čak i najmlađe dobi. Konsenzusom o terapiji IP u pedijatrijskoj i adolescentnoj dobi su riješene dileme o podobnosti pacijenata za ovu vrstu terapije. Fenomen zore karakterističan za djecu u razvoju uz teške i noćne hipoglikemije su glavne indikacije za terapiju IP, a značajno se smanjuju uvođenjem IP. Međutim, smanjenje HbA1c i poboljšanje metaboličke kontrole se evidentira u kratkom roku korištenja IP, ali nije potpuno potvrđeno dugoročnim studijama. Učestalost ketoacidoze koja nastaje pri prekidu isporuke insulina pumpom već nakon nekoliko sati nije se povećala u odnosu na uobičajenu incidencu kod TIP 1 dijabetesa u pedijatrijskoj dobi. Pored idealnih karakteristika terapije IP stopa prekida se kreće u rasponu od 1% kod vrlo male djece do 6% u periodu puberteta.

Liječenje TIP 1 dijabetesa u populaciji djece i omladine putem isporuke insulina pumpom pokazalo se sigurnim i efikasnim uz evidentno poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata.

V. Dimitrijević Srećković

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

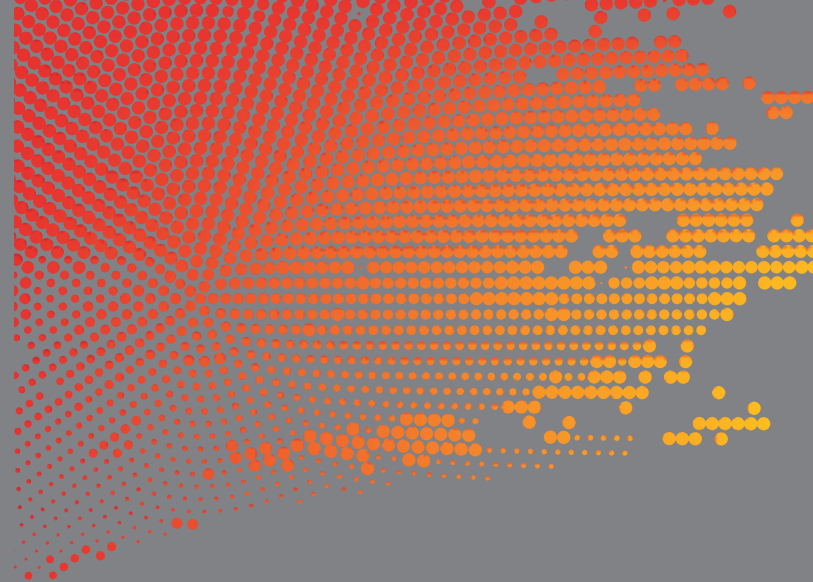
Stomačno masno tkivo predstavlja hormonski aktivan organ koji je uključen u insulinsko delovanje, metabolizam glikoze i lipida. Otkriveni su različiti molekuli poreklom iz masnih ćelija koji su biološki aktivni i mogu doprineti metaboličkim poremećajima vezanim za gojaznost. Studije pokazuju da zapaljenski faktori vezani za stomačno masno tkivo ukazuju ne samo na razvoj kardiovaskularnih događaja već i dijabetes. Najviše izložene riziku su sve gojazne osobe, pogotovu oni koji imaju stomačnu gojaznost. Smanjena fizička aktivnost, nedovoljno kretanje, kao i greške u ishrani koja je bogata prostim ugljenim hidratima (slatkijima i slatkim napicima), zasićenim masnoćama životinjskog porekla bez dovoljnog korišćenja voća, povrća, žitarica ključni su razlozi sve veće epidemije gojaznosti i dijabetesa tip 2 u svetu kako kod odraslih tako i kod mladih.

Da bi se postavila dijagnoza metaboličkog sindroma (MS) potrebno je prisustvo najmanje tri od navedenih pet faktora: stomačna gojaznost (povećan obim struka), povišeni trigliceridi preko 1.7 mmol/l, nizak HDL holesterol manji od 1.0 mmol/l, šećer u krvi veći od 6.1 mmol/l i povišen krvni pritisak veći od 130/85 mmHg. MS karakteriše stomačna gojaznost, praćena povišenim nivoom insulina u krvi, insulinskom rezistencijom što vodi poremećajima glikoregulacije, povišenim krvnom pritisku, povišenim masnoćama u krvi i kasnije nastanku ateroskleroze i vaskularnih komplikacija. Povišene vrednosti insulina u krvi (hiperinsulinizam) i insulinska rezistencija prisutne su kod naše dece sa MS kao i kod onih sa pre-metaboličkim sindromom. Dokazana je udruženost MS sa aterosklerozom, tumorima, sterilitetom a povezan je i sa depresijom. Naši rezultati pokazali su prisustvo MS kod 37 % gojazne dece i omladine dok je preostalih 63 % imalo pre-MS (prisustvo jednog do dva faktora)- najčešće povećan obim struka i nizak HDL - holesterol. Učestalost MS povećava statistički značajno sa godinama: kod dece od 7-15 godine iznosi 34.8%, adolescenata od 16 do 20 godine 38.9% i mladih od 20 do 30 godine - 58.1%. Naši rezultat su pokazali da se već u fazi pre-MS javlja hiperinsulinizam, povišeni faktori zapaljena i tromboze, pojava albumina u urinu i smanjena antioksidantna zaštita. Primenjena mediteranska dijeta individualno podešena svakom pacijentu pokazala je značajne efekte posle šest meseci i posle godinu dana uz smanjenje stomačne gojaznosti, smanjenje krvnog pritiska, popravljane lipidnog statusa (triglicerida i HDL-holesterola) i smanjenje hiperinsulinizma što je praćeno smanjenjem insulinske rezistencije. Svim gojaznim osobama radjen je glikozni tolerans test sa 75 g glikoze i na osnovu vrednosti glikemije u 0 minutu i 120 minutu procenjivan je stepen poremećaja glikoregulacije. Naši najnoviji rezultati pokazali su prisustvo povišene glikemije na tašte (IFG) u 10.3% adolescenata i 11.6% kod mladih dok je intolerancija na glikozu (IGT) bila u 2.7% kod dece, 5.1 % kod adolescenata i 5.8 % kod mladih.

Primenom mediteranske dijetne bogate složenim ugljenim hidratima i dijetnim vlaknima kao i mononezasićenim masnoćama postignuta je značana prevencija ranih poremećaja glikoregulacije korekcija golaznosti i metaboličkog sindroma kao i normalizacija lipidnog statusa i hipertenzije.

Ključne reči: gojaznost, metabolički sindrom, insulinska rezistencija, predijabetes, deca i omladina





# ORALNE PREZENTACIJE

N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković

JZU Bolnica Zvornik

Uvod: Šećerna bolest je hronični sistemski poremećaj metabolizma koji se karakteriše trajnom hiperglikemijom, nastaje zbog smanjene sekrecije ili smanjenog biološkog dejstva insulina, odnosno u kombinaciji ova dva faktora.

Cilj: Utvrditi da li postoji značajna razlika u glikoregulaciji na tri terapijska režima (oral, oral+ bazal, konvencionalna insulinska terapija).

Materijal: Prikupljen je u endokrinološkoj ambulanti JZU Bolnice Zvornik tokom 2015. godine. Ispitano je 90 bolesnika koji su podjeljeni u tri grupe. Svima je urađen lipidni profil, FPG i PPG, HbA1c, antropometrijska mjerenja, BMI, izmjeren krvni pritisak, upitnik o prisutnim komplikacijama i komorbiditetima. Svi su bili dijabetičari duže od tri godine, početno na oralnoj terapiji i punoljetni. Nakon presjeka podjeljeni su u tri grupe shodno terapijskom režimu. Sve grupe su praćene u dva presjeka (nakon 3 i 6 mjeseci).

Rezultati: HbA1c nije utvrđena značajna statistička razlika između grupa. Antropometrijskih parametri- nema statistički značajne razlike u ispitivanim grupama. FPG i PPG- postoji značajna statistička razlika između grupa. Lipidni profil-postoji značajna statistička razlika između grupa u vrijednostima ukupnog holesterola i LDL, ali ne i u vrijednostima triglicerida i HDL.

Zaključak: Postoji značajna razlika u kvalitetu života ispitivanih grupa. Ispitanici na oralnoj terapiji su pokazali najveći stepen zadovoljstva. Ispitanici na insulinskoj terapiji smatraju da imaju loš kvalitet života. Ispitanici na oralnoj terapiji su manje pod uticajem primarne bolesti. Ispitanici na insulinskoj terapiji su pod većim uticajem primarne bolesti. Ne postoji značajna razlika u metaboličkoj kontroli ispitivanih grupa. U liječenju treba da težimo dobroj metaboličkoj kontroli.

Ključne riječi: dijabetes melitus, kvalitet života dijabetičara

R. Nogo, Š. Gordana, D. Borovčanin

Interno i Dermatološko odeljenje-JZU bolnica Kasindo I.Sarajevo

Cilj rada: ukazati na povezanost i udruženost komponenti metaboličkog sindroma i opisanih kožnih promjena.

Prikaz slučaja: Pacijentica hospitalizovana zbog unazad 5 godina primjetnih kožnih promjena na potkoljenicama, vodeći se pod Dg: Sarcoidosis cutis. PH nalaz br. 422/08-Dg: Inflammatio chr. granulomatosa verisimiliter sarcoidosis cutis. Liječena lokalnim kortikosteroidima i emolijentnim mastima. Objektivno: pri prijemu-svjesna, orjentisana, afebrilna, eupnoična u miru, gojazna po opštem tipu gojaznosti, bez perif. -limfadenopatije, BMI 35 kg/m<sup>2</sup>. Auskul. pulmo et cor: oslabljeno vezikul. -disanje, uz pojedinačne inspirat. Pukote, cor: akcija ritmična, ubrzana, tonovi jasni, bez pat. Šumova, TA: 160/95 mm Hg. Abdomen: znatno iznad ravni grudnog koša, palp. Mečan, bolno ne osjetljiv, bez organomegalije, LL bolno ne osjetljive na grubu sukusiju. Ekstremiteti: blagi pretibijalni edemi. Na koži obe potkoljenice vidne pretibijalno jasno ograničene ploče koje zauzimaju cijelu prednju stranu potkoljenica, sa skleatrofičnim žučkastim centrom, telangiektazijama i eritematoznolividnom uzdignutom ivicom. IZ Lab. nalaza; Se Erc. 12/25 mm, Lkc. 5,9; Erc. 4,43; Hct 0,41, Hb 139; T 290; limf. 0,30; monoc. 0,04; segment. 0,56; fibrinogen 3,1; CRP 0,5; urea 3,8 mmol/L, kreatinin 61 ymol/L; kr. Klirens 163; uk. Proteini 76,0; proteini/U/24h 0,15; diureza 1,8L/24h; bilirubin 17; uk. Holesterol 6,7 mmol/L; trigl. 3,1 mmol/L; HDL 1,01; LDL 3,4; glukoza profil našte- 6,5; 6,2; 5,8; 6,8 mmol/L; PoPG 8,9; 8,5; 9,2 mmol/L; AsT 15; ALT 11; YGT 15; AP 42; CK 113; LDH 213 U/L; Na 140; K 4,1; Ca 2,16 mmol/L; Ca/U/24h 2,11; ANA screen negativna. U kulturi brisa guše i nosa izolovana normalna flora. Biopsija kože pH nalaz br. 775/13- Zaključak: radi se o granulomatoznom dermatitisu. Opisana histološka slika može da se uklopi u onu koja se opisuje kod necrobiosis lipidica. EHO abdomena: jetra uredne veličine i eho strukture, bez vidljivih fokalnih promjena. Ž. Kesa eho slobodnog lumena. Pankreas i slezina primjerenog eho nalaza. Oba bubrega urednog položaja i veličine, očuvane širine parenhima, bez staze. M. Beška prazna. Nalaz Pulmologa: RTG pulmo- naglašen bronhovaskularni crtež, više desno parakardijalno. Hilusi naglašeni, prožeti kalcijem. Hemidijafragme svedene. Nalaz Oftalmologa: Dg: Presbyopio; Retinopathia hypert. Incip. Nalaz Endokrinologa: traženi OGTT nalaz sa 75 g. glukoze našte 6,7 mmol/L; poslije 120 min 8,5 mmol/L; HbA1c 6,19%, Hormonal. St. gl. thyroideae- u eutireoidnom obsegu. Dg: IFG/Intolerantio glucosae/Sy. Metabolicum, HTA, Hyperlipoproteinaemia tip IIb. Th: Redukcija tjeles. Težine- Indiv. podešena dijeta 1300-1500 kcal/24h, Siofor a 850-1000mg 0+1+1 tbl uz ili poslije ručka i večere, Roswera a 10 mg 1x1 tbl, Tritace a 5,0 mg 1x1 tbl. Kontrola za 2 mjeseca sa kompl. Lab. nal. HbA1c, kontrola glikemije 3-4 puta Mjesečno -našte, 2h PoPG, pred spavanje, češeće kontrole tenzije. Od strane Dermatologa primjenjena Th: Kortikosteriodne masti. Stanje pri otpustu: lokalni nalaz nešto bolji. Nastaviti sa Th: Aspirin 100 prot. 1x1tbl, Trental 2x1 drg, Dermovate ung. 1x uveče 5 dana po šemi, Suportivne čarape, uz Th. -preporučenu od strane Endokrinologa. Kontrola Vaskul. Hirurga, Dermatologa za 1 mjesec.

ZAKLJUČAK: prikazom slučaja ukazalo se na udruženost i povezanost komponenti metaboličkog sindroma-povišenog krvnog pritiska, dislipidemije, gojaznosti, poremećaja glikoregulacije sa opisanim kožnim promjenama. Prevancija metaboličkog sindroma, uz multidisciplinarno liječenje može pozitivno uticati na redukciju kožnih promjena.

## OP3\_KARAKTERISTIKE ISPOLJAVANJA METABOLIČKOG SINDROMA KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA I KORONARNOM BOLEŠĆU

*naučni rad*

M. Tomanić<sup>1</sup>, J. Milekić<sup>1</sup>, N. Filipović – Subotić<sup>1</sup>, R. Bambulović – Petrović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> JZU Bolnica " Sv. apostol Luka " Doboj

Koronarna bolest je jedna od najčešćih komplikacija tipa 2 dijabetesa i prisutna je kod čak 40 – 60 % pacijenata sa ovom bolešću. Metabolički poremećaji u sklopu metaboličkog sindroma mogu se često ispoljiti i kod oboljelih od dijabetesa tipa 2, slično kao i kod nedijabetičara. Međutim, do sada nije u potpunosti razjašnjeno u kojoj je mjeri prisustvo ovih poremećaja važno za pojavu koronarne bolesti u tipu 2 dijabetesa.

Cilj našeg rada je bio da se pokažu karakteristike ispoljavanja metaboličkog sindroma kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa i koronarnom bolešću, kao i razlike u parametrima metaboličkih poremećaja kod pacijenata koji imaju i onih koji nemaju metabolički sindrom u posmatranoj grupi.

Ispitali smo 31 pacijenta sa tipom 2 dijabetesa i koronarnom bolešću koji su liječeni hospitalno u našoj bolnici. Kod svih pacijenata određivali smo nivo glikemije i insulinemije na tašte i tokom dvočasovnog testa oralne tolerancije glukoze (75 grama OGTT-a) na svakih 30 minuta, nivo ukupnog, LDL i HDL holesterola i triglicerida, stepen ukupne gojaznosti i abdominalne distribucije masnog tkiva i vrijednost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Dijagnoza metaboličkog sindroma postavljena je korištenjem NCEP; ATP III kriterijuma.

Rezultati su pokazali da je metabolički sindrom bio visoko zastupljen kod ispitanih pacijenata, a da su pacijenti sa prisutnim metaboličkim sindromom imali znatno nepovoljnije parametre koronarnog rizika.

Iz ovoga se može zaključiti da ispoljavanje metaboličkog sindroma kod dijabetičara, nosi rizik za razvoj koronarne bolesti. Zbog toga je kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa neophodno rano prepoznavanje komponenti metaboličkog sindroma i terapijska korekcija svih metaboličkih poremećaja u cilju smanjenja visokog aterogenog rizika prisutnog kod ovih pacijenata.

Ključne riječi: Diabetes mellitus tip 2, koronarna bolest, metabolički sindrom

## OP4\_DVOGODIŠNJE PRAĆENJE PACIJENATA NA TERAPIJI DPP4 INHIBITORIMA

*stručni rad*

V. Jelača, A. Jevrić

JZU "Dr Mladen Stojanović" Prijedor

Dvogodišnje praćenje pacijenata na terapiji DPP4 inhibitorima: 35 pacijenata, 24 Ž, 11 M starosne dobi između 55 i 65 god. Pacijenti do 2014. god. bili na terapiji 2 OAD, nereguliranih vrijednosti glikemije i visokih vrijednosti HbA1C. Komorbiditeti: HTA, hiperlipidaemia. 5 pacijenata sa razvijenim komplikacijama od šećerne bolesti, odbili insulinsku terapiju. Uvođenjem DPP4 inhibitora u kombinaciji sa Metforminom u terapiju dolazi do dobre glikoregulacije i normalizovanja vrijednosti HbA1C u dogodišnjem praćenju

Ključne riječi: Primjenom DPP4 inhibitora se postižu i održavaju ciljane vrijednosti glikemije

S. Mališ<sup>1</sup>, S. Turanjanin<sup>2</sup>, O. Čančar<sup>1</sup>, M. Kovačević<sup>1</sup>, V. Prodanović<sup>1</sup>, J. Vladičić Mašić<sup>1</sup>, N. Dukić<sup>1</sup>, D. Sokolović<sup>1</sup>

1 Univerzitetna bolnica Foča

2 Opšta bolnica Trebinje

Uvod. Poremećaji funkcije štitaste žlijezde su čest medicinski problem. Iako postoje brojni radovi o mogućim etiološkim faktorima za nastanak poremećaja funkcije štitaste žlijezde rezultati su često kontradiktorni. Stres predstavlja najvažniji okidač za razvoj psihosomatskih bolesti, kojima pripada i hipertireoidizam. Stresogeni životni događaji kod Gravesove bolesti djeluju na neuroendokrini sistem tako što utiču na promjenu imunološke reaktivnosti koja se manifestuje stvaranjem antitijela protiv tireocita.

Cilj rada je bio da utvrdi prevalencije poremećaja funkcije tireoidne žlijezde kod stanovnika Stare Hercegovine u posleratnom period i periodu koji mu je prethodio sa posebnim akcentom na stresne životne događaje, kao moguće faktore za nastanak poremećaja funkcije štitaste žlijezde.

Metode. Podatke smo dobili na dva načina. Prvu grupu oboljelih (62) čine pacijenti sa poremećajem tireoidne funkcije koji su se javili u endokrinološku ambulanu Bolnice Foča i Trebinje u posleratnom periodu. Oni su anketirani sa dva upitnika: Upitnik o bolesti štitaste žlijezde i Pajkelov upitnik životnih događaja. Podatke u drugoj grupi bolesnika (656) dobili smo uvidom u protokole opšte internističke ambulane u Foči. Analiziran je period od 1989. do 2010. g.

Rezultati. Analizirajući rezultate dobijene Pajkelovim upitnikom došli smo do zaključka da postoji statistički značajna razlika ( $p=0,035$ ) između vrsta oboljenja za velike događaje, ali ne i za druge događaje obuhvaćene upitnikom. Analizirajući podatke prikupljene iz ambulantnih protokola može se zaključiti da postoji značajnost razlike u pogledu starosti oboljelih i vrste bolesti štitaste žlijezde za ispitivani period. Postoji visoka značajnost ( $p=0,0001$ ) oboljevanja od hipertireoze u posleratnom period.

Zaključak. Kod stanovnika Stare Hercegovine u posleratnom periodu utvrđena je viša prevalencija oboljenja štitaste žlijezde, naročito hipertireoze, što se može pripisati uticaju stresnih životnih događaja.

Ključne riječi: stres, hipertireoidizam

D. Đekić<sup>1</sup>, D. Vulić<sup>2</sup>, A. Grbić<sup>1</sup>, B. Gašić<sup>1</sup>, B. Horozić<sup>4</sup>, G. Topić<sup>1</sup>, N. Šobot<sup>3</sup>, T. Knežević<sup>1</sup>

1 Univerzitetni klinički centar Republike Srpske - Klinika za unutrašnje bolesti

2 Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske

3 Univerzitetni klinički centar Republike Srpske - Klinika za kardiovaskularne bolesti

4 Univerzitetni klinički centar Sarajevo - Klinika za nuklearnu medicinu i endokrinologiju

U studiju uključeno 330 pacijenata iz regije Banja Luka, koji su imali jedan od događaja: akutni infarkt miokarda, PCI ili by pass, stariji od 3 te ne mlađi od 6 mjeseci. Od toga je 75 % muškaraca i 25 % žena, 72% učesnika su dobi od 50-70 godina, 58% je imalo u zadnje 3 godine koronarnu angiografiju i/ili stent, 28% akutni infarkt miokarda a 14 % by-pass. Sa pacijentima je obavljen pregled, antropometrijska mjerenja, laboratorijske pretrage, uvedeni podaci iz dokumentacije vezane za sam događaj. Svim pacijentima je urađen albumin/kreatinin odnos, a pacijentima koji nemaju dijabetes melitus urađen je OGTT test. Od svih učesnika studije, 84 (25%) su pacijenti sa ranije dijagnostikovanim DM. 246 pacijenta nisu imala utvrđenu dijagnozu DM, te im je rađen OGTT test. Kod njih 58 je utvrđena vrijednost glukoze u krvi nakon 120 minuta veća od 11,1 mmol/l, a kod 56 pacijenata u rasponu 7,8-11,1 mmol/l, što odgovara smanjenoj toleranciji glukoze. Povišene vrijednosti albumin/kreatinin odnosa su utvrđene kod 51% pacijenata sa dijagnostikovanim DM i 27% kod pacijenata koji nisu imali dijagnostikovan DM. S obzirom da je u ovoj prospektivnoj studiji pokazano da je kod 44% pacijenata sa koronarnom bolešću skriningom utvrđen poremećaj metabolizma glukoze, od čega je 24% (1/4) njih imalo DM, koji nije do tad dijagnostikovan, a 27 % laboratorijski nalaz nefropatije te da godišnje u RS ima novih 2500 koronarnih događaja, bilo bi potrebno razmotriti mogućnost rutinskog skrininga koronarnih bolesnika sa OGTT testom bez obzira na odsustvo povišenog GUK-a u rutinski rađenim laboratorijskim nalazima.

D. Biuković<sup>1</sup>, G. Mikač<sup>1</sup>, S. Popović-Pejčić<sup>2</sup>

1 Centar za štitnu žlijezdu

2 Univerzitetsko klinički centar republike Srpske, Banja Luka

Uvod: Standardni pristup visini TSH i tumačenju vrijednosti kao subkliničkih ili kliničkih oblika hipotireoze se kod žena sa sterilitetom nije pokazao kao ispravan. Nakon što su vodiči za VTO počeli naglašavati visinu TSH od 2,5 mIU/l kao gornju poželjnu granicu za vantjelesnu oplodnju, dolazi i do promjene pristupa tireologa ovom problemu.

Cilj rada: Dokazati da li korekcija sa LT4 vrijednosti TSH od 2,5-6,0 mIU/l na ispod 2,5 mIU/l ima uticaj na ishod trudnoće.

Materijal i metod: Ispitivana grupa nije prethodno liječena terapijom za bolesti štitne žlijezde. Iz grupe su isključene žene sa dokazanom sklonošću ka trombofiliji i visokim PRL.

Pacijentice su imale inicijalni nivo TSH (TSH1) od 2,5-6,0 mIU/l i uredan nivo T4, tretirane su LT4 do supresije TSH ispod 2,5 mIU/l. Određivan je zadnji TSH (TSH2) prije trudnoće. Za vrijeme trudnoće svim pacijenticama je održavan nivo TSH ispod 2,5 mIU/l. Praćen je ishod trudnoće, koji je cijenjen kao: iznesena trudnoće, spontani pobačaj, nije bilo trudnoće.

Rezultati: Prosječna vrijednost (medijana) TSH1 pred terapiju je 3,98 SD=1,06, pod terapijom LT4 TSH pred trudnoću (TSH2) je za ovu grupu imao prosječnu vrijednost 1,26, SD=0,65. 43 pacijentice (71,6%) su uspješno iznijele trudnoću, 13 pacijentica (21,6%) su zatrudnile ali su imale spontani pobačaj, 4 pacijentice nisu zatrudnile (6,66%)

Zaključak: Tokom praćenja ove grupe ispitanica, dobijen je visok broj uspješno začetih i iznesenih trudnoća (71,6%), broj spontanih pobačaja je diskretno veći nego u ostatku populacije (Republika Srpska, 17,3% u 2013.)

Ključne riječi: TSH, trudnoća, sublinička hipotireoza, sterilitet

T. Knežević, A. Grbić, M. Bojić, D. Đekić, G. Malešević

Odjel endokrinologija sa opštom medicinom, Klinika za unutrašnje bolesti

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka

Uvod: Sindrom prekida hipofizne peteljke (Pituitary stalk interruption syndrome -PSIS) predstavlja rijetku kongenitalnu malformaciju hipofize koja se karakteriše klasičnom trijadom: prekid hipofizne peteljke, odsutna ili ektopična neurohipofiza te hipoplazija ili aplazija adenohipofize. Klinička prezentacija zavisi od uzrasta pacijenta u momentu dijagnoze. Pacijenti se mogu prezentovati i epileptičnim napadima, hipotenzijom, kao i mentalno m retardacijom.

Cilj je opisati pacijenta sa neprepoznatim sindromom prekida hipofizne peteljke, koji je kao takav dugi niz godina bio samo pod nadzorom neurologa zbog epilepsije i mentalne retardacije a bez hormonske supstitucione terapije.

Prikaz pacijenta: muškarac starosti 25 godina primljen je na endokrinologiju zbog hipoglikemije, mučnine i povraćanja a nakon serije epileptičkih napada. Od ranije dijagnostikovana cerebralna paraliza, mentalna retardacija te epilepsija. Kliničkim pregledom na prijemu verifikovan nizak rast (TV 133,5 cm TT 35 kg), hipoglikemija i hipotenzija. Hormonske analize pokazuju hipotireoidizam, hipokortizizam, hipogonadizam te hiperprolaktinemiju. Nalaz NMR hipofize ukazao je na hipoplastičnu/aplastičnu adenohipofizu, hipoplastičan stalak i ektopičnu neurohipofizu. Radiografijom šaka procijenjena koštana zrelost dobi od 15 godina. UZV testisa je pokazao u ingvinalnom kanalu nespušten lijevi testis. U skladu sa nalazima, pacijentu je uvedena hormonska supstituciona terapija hidroksikortizonom i levotiroksinom na koje se dobija zadovoljavajući klinički oporavak.

Zaključak: Prikazan je slučaj pacijenta sa kasno postavljenom dijagnozom sindroma prekida hipofizne peteljke i sa svim posljedicama neliječenog panhipopituitarizma. Kod svakog pacijenta koji se u odrasloj dobi prezentuje sa niskom rastom, epileptičnim napadima i hipoglikemijom, ključno je posumnjati na endokrinološku etiologiju promjena.

Ključne riječi: hipoglikemija, hipopituitarizam, pituitary stalk interruption syndrome

## OP9\_DIABETES MELLITUS I KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA KOD PACIJENATA SA TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

stručni rad

D. Lončar, M. Hajder, S. Husarić, J. Pašić, L. Jašarević, J. Šehić-Merić, D. Mršić  
JZU UKC Tuzla Klinika za interne bolesti, Tuzla BiH

UVOD: Diabetes mellitus je relativno česta komplikacija poslije transplantacije bubrega, a definiše se kao glikemija natašte veća od 7 mmol/l. Njegova incidenca je između 3,6 i 18%. Nakon transplantacije bubrega može doći do pogoršanja postojećeg diabetes mellitus-a ili do razvoja „de novo“ diabetesa. Poremećaj homeostaze glukoze koji nastaje neposredno poslije transplantacije bubrega označava se kao hiperglikemija povezana sa transplantacijom – TaH (transplant-associated hyperglycemia). TaH je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. 30% pacijenata u prvih šest meseci poslije transplantacije bubrega razvije TAH. Faktori rizika za razvoj TaH-a mogu biti nepromjenljivi (godine starosti, pol, rasa) i promjenljivi: gojaznost, hipertenzija, infekcija hepatitisom C, imunosupresivni agensi. Kardiovaskularna oboljenja su vodeći uzrok smrti u pacijenata sa transplantiranim bubregom.

CILJ RADA: Utvrditi učestalost Diabetes mellitus-a u pacijenata sa transplantiranim bubregom. Utvrditi učestalost kardiovaskularnih oboljenja u navedenih pacijenata.

ISPITANICI I METODE: U Klinici za interne bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla sprovedeno je prospektivno istraživanje kojim je obuhvaćeno 77 pacijenata sa transplantiranim bubregom. Svim pacijentima uzeti su anamnestički podaci, urađen je kompletan fizikalni pregled, lab. nalazi, EKG i ehokardiografski pregled.

REZULTATI: U radu je ispitano 77 pacijenata: 51 muškarac (66,23%) i 26 žena (33,77%).

Prosječna starosna dob u pacijenata je bila  $42,22 \pm 1,71$  godina. Srednje trajanje dijalize prije transplantacije bubrega je  $43,00 \pm 9,19$  mjeseci. Prosječno vrijeme nakon transplantacije bubrega je  $109,2 \pm 116,6$  mjeseci.

Dijabetes je dijagnostikovao u 14 (23,33%) pacijenata sa transplantiranim bubregom. 2 ispitanika su imali Diabetes mellitus tip 1, 8 ispitanika je imalo Diabetes mellitus tip 2 i 4 ispitanika su imala jatrogeni diabetes.

Učestalost kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa transplantiranim bubregom: hipertrofiju lijeve srčane komore je imalo 41,16% ispitanika, koronarnu bolest srca 11,69% ispitanika, kongestivno zatajenje srca 3,33% pacijenata. Poremećaj srčanog ritma je imalo 7,79% ispitanika. Dijastolnu disfunkciju lijeve srčane komore je imalo 41,56% ispitanika. Trikuspidalnu regurgitaciju je imalo 15,58%. Mitralnu regurgitaciju 29,87%. Blagu aortnu regurgitaciju je imalo 11,69% ispitanika.

ZAKLJUČAK: Postoji visoka učestalost Diabetes mellitus-a u pacijenata sa transplantiranim bubregom. Postoji visoka učestalost kardiovaskularnih oboljenja u pacijenata sa transplantiranim bubregom.

Ključne riječi: diabetes mellitus, transplantacija bubrega, kardiovaskularna oboljenja

## OP10\_ŠIHANOV SINDROM I AKUTNA BUBREŽNA SLABOST prikaz slučaja KAO POSLJEDICA POSTPARTALNE HEMORAGIJE

D. Mičić Zrnić<sup>1</sup>, B. Gašić<sup>1</sup>, M. Grujičić, V. Soldat Stanković, V. Vlatković, I. Balaban

<sup>1</sup> Univerzitetska bolnica Klinički centar Banjaluka, Interna klinika, odjel nefrologije

<sup>2</sup> Univerzitetska bolnica Klinički centar Banjaluka, Interna klinika, odjel endokrinologije.

Šihanov sindrom kao rezultat ishemijske nekroze hipofize jedan je od najčešćih uzroka hipopituitarizma. Ovo je prikaz slučaja postpartalne hemoragije komplikovane akutnom prerrenalnom bubrežnom slabošću i Šihanovim sindromom. Pacijentica stara 32 godine, adipozna (BMI 40 kg/m<sup>2</sup>), multipara, od ranije zna za ageneziju desnog bubrega, blizanačka trudnoća. Dva mjeseca pred porod uključena antihipertenzivna terapija metil dopom, krvni pritisak bio dobro regulisan. U 36 nedjelji trudnoće, porođaj izvršen carskim rezom. Zbog atonije uterusa i profuznog krvarenja uradi se histerektomija uz obilnu nadoknadu krvnim derivatima. Zbog hemoragijskog šoka i respiratorne insuficijencije pacijentica se endotrahealno intubirana i provede 24 na mehaničkoj ventilaciji, nakon čega dolazi do poboljšanja respiratorne funkcije, pacijentice pa se ekstubira, ali i uz svu primijenjenu terapiju (dopamine, diuretici, henleove petlje) i dalje hipotenzivna, nastaje prerrenalna akutna bubrežna slabost sa oligurijom. U lab. pretragama se bilježi porast azotnih materija i metabolička acidoza, te se započne sa HD tremanima preko privremenog centralnog venskog katetera. Supresija laktacije se uradi sa bromergonom. Dolazi do porasta parametara upale (CRP, Le, Pokalcitonin) i pozitivan nalaz brisa op. rane na abdomen (Enterococcus spp.) i urinokulture (Enterococcus spp, Klebsiella), ordinira se terapija prema antibiogramu. Uz primijenjenu terapiju, pacijentica uspostavlja diurezu, ulazi u poliuričnu fazu akutne bubrežne slabosti, parametri inflamacije u padu, prekida se HD. Mjesec dana poslije poroda pacijentica postaje hipotenzivna, ima digestivne tegobe (mučninu, povraćanje), opštu slabost i malaksalost. U ponašanju dominira depresivno raspoloženje, a inspekcijom kože verifikuje se redukovana aksilarna i pubična maljavost a. U lab. parametrima nalaz kompletne krvne slike, biohemijskih analiza i parametara inflamacije (Le, CRP, prokalcitonin) u referentnim vrijednostima. Pacijentica ima dobru diurezu i normalan klirens kreatinina. Verifikuje se normalna vrijednost serumskog natrija, niže vrijednosti natrija, kalija, kalcija i magnezija. Rtg pluća je u granicama normale, a na UZV abdomena, od ranije poznata hipoplazija desnog bubrega uz kompenzatornu hipertrofiju lijevog bubrega. Uradi se lab. analiza hormonskog statusa koji pokaže niske vrijednosti hormona prednjeg režnja hipofize, te se započne supstitucijska terapija hidrokortizonom parenteralno a zatim per os uz levotiroksin i korekciju elektrolitnog disbalansa. Na ordiniranu terapiju dolazi do normalizacije nivoa hormona hipofize, krvni pritisak se normalizuje. Pacijentica u dobrom opštem stanju je otpuštena sa preporukom za per os supstituciju kortizola, kalija, hormona štitne žlijezde. Zbog tehničke nemogućnosti, NMR hipofize je urađen, naknadno (3 mjeseca poslije porođaja), nalaz selarne regije bio normalan.

Ključne riječi: Šihanov sindrom, akutna bubrežna slabost, hemoragijski šok

Lj. Solomun<sup>1</sup>, D. Jojić<sup>1</sup>, G. Bukara –Radujković<sup>1</sup>, N. Marić<sup>1</sup>, B. Solomun<sup>2</sup>

1 Klinika za Dječije bolesti, Banja Luka

2 Klinika Svjetlost, Banja Luka

Uvod: Beckwith-Wiedemann sindrom je stanje koje karakterišu hipoglikemija, neonatalna makrosomia, makroglosia, hemihipertrofija, anomalija ušne školjke u vidu nabora i defect prednjeg trbušnog zida. Učestalost sindroma je 1:15000 novorođene djece.

Hiperinsulinizam kod ovog sindroma se pripisuje povećanju faktora rasta. Smatra se da faktori rasta (IGF-2 i pro IGF-2) prisutni u povećanoj koncentraciji stimulišu insulinske receptore i tako ispoljavaju insulin slično dejstvo.

Cilj rada: Prikazati novorođenče koje je zbog hipoglikemije primljeno na našu kliniku, te ukazati na značaj što ranije dijagnoze, adekvatnog liječenja i daljeg praćenja.

Metod: Za prikaz su korišteni podaci dobijeni heteroanamnezom, kliničkim pregledom neonatologa i konsultativnim pregledom (endokrinologa, genetičara) biohemijskim ispitivanjem, te ultrazvučnim metodama (UZ CNS, abdomena, srca).

Diskusija: Na osnovu anamneze i svih učinjenih dijagnostičkih i biohemijskih ispitivanja, utvrđeno je da se radi o Beckwith-Wiedemann sindromu.

Zaključak: Dijete je potrebno pratiti zbog povećanog rizika za maligne bolesti. UZ jetre i bubrega raditi na 12 nedjelja a AFP ponoviti za 4 nedjelje, potom svakih 6 nedjelja. (vrijednosti gledati u odnosu na referentne vrijednosti za djecu sa BWS). Uputiti roditelje u genetsko savjetovalište.

Ključne riječi: sindrom, novorođenče, hipoglikemija.

N. Rašeta, V. Aksentić

ZZFMR "Dr Miroslav Zotović" Banja Luka

Primarni i sekundarni hiperparatireoidizam su dva zasebna patološka procesa. Primarni je praćen hiperkalcijemijom, a sekundarni se javlja zbog hipokalcijemije i/ili hiperfosfatemije. Ovim istraživanjem su obuhvaćene 94 pacijentice Kabineta za osteoporozu ZZFMR „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka, prosječne starosti 63,73±10,51, koje imaju povišene serumske vrijednosti paratireoidnog hormona (PTH), u periodu 2012-2016. godine, što je 2,70% od ukupnog broja pacijenata. Na osnovu nivoa Ca<sup>++</sup> i serumskog Ca postavljena je radna dijagnoza primarnog kod 47,87% (Ca<sup>++</sup> = 1,45±0,10 mmol/L; CaS = 2,72±0,22 mmol/L; PTH = 156,45±124,00 pg/mL), i sekundarnog hiperparatireoidizam kod 52,13% (Ca<sup>++</sup> = 1,27±0,04 mmol/L; CaS = 2,33±0,12 mmol/L; PTH = 87,36±30,06 pg/mL). Između ove dvije grupe pacijentica postoji statistički signifikantna razlika ispitivanih parametara: Ca<sup>++</sup> - t(92) = 12,06, p < 0,01; CaS - t(92) = 10,80, p < 0,01; PTH - t(92) = 3,80, p < 0,01). Vrijednosti PTH ne pokazuju značajnu korelaciju sa nivoima Ca<sup>++</sup> i CaS ni kod primarnog ni kod sekundarnog hiperparatireoidizam. Prema DXA nalazu koštano mineralne gustine podjeljene su u tri grupe: uredan nalaz (n = 11), osteopenija (n = 36) i osteoporozom (n = 47). Primarni hiperparatireoidizam najviše je zastupljen kod pacijentica sa osteoporozom (28,72%), pa osteopenijom (15,96%), a sekundarni kod pacijentica sa osteopenijom (22,34%), pa osteoporozom (21,28%). PTH pokazuje značajnu korelaciju sa Ca<sup>++</sup> (p < 0,01) kod pacijentica sa urednim DXA nalazom i osteopenijom, te sa CaS (p < 0,05) kod pacijentica sa osteopenijom. Vrijednosti PTH, Ca<sup>++</sup> i CaS su više kod pacijentica sa primarnim hiperparatireoidizam i procentualno ih je više u zoni osteoporoze.

Ključne riječi: primarni hiperparatireoidizam, sekundarni hiperparatireoidizam, kalcij, osteoporozom

## OP13\_SEKUNDARNI HIPERPARATIREOIDIZAM, METABOLIZAM KALCIJUMA I FOSFATA I ISHOD LIJEČENJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

naučni rad

V. Vlatković<sup>1</sup>, D. Vojvodić<sup>1</sup>, I. Risović<sup>2</sup>, B. Gašić<sup>1</sup>, M. Grujičić<sup>1</sup>, D. Zrnić-Mičić<sup>1</sup>, G. Topić<sup>1</sup>

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

2 Internacionalni dijaliza centar Laktaši

Uvod. Kod zdravih osoba aktivacija provitamina D odvija se u bubrezima i koži pod dejstvom UV zraka. Kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću, bubrezi ne stvaraju u dovoljnoj količini aktivni vitamin D, što dovodi do poremećaja metabolizma kalcijuma i fosfata i aktiviranja povratne sprege, povećane aktivnosti paraštitne žlijezde i nastanka sekundarnog hiperparatireoidizma. Poremećen metabolizam kalcijuma i fosfata doprinosi razvoju hroničnog inflamatornog odgovora i progresivnoj kalcifikaciji kardiovaskularnog sistema. Dokazano je da su hiperfosfatemija, hiperkalcemija i hiperparatireoidizam nezavisni faktori rizika za povećan mortalitet bolesnika na dijalizi.

Cilj rada. Ispitati povezanost vrijednosti kalcijuma, fosfata, parathormona i ishoda liječenja kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi.

Bolesnici i metode. Prospektivnom kliničkom studijom u trajanju od 24 mjeseca obuhvaćeno je 147 bolesnika, 63 (42,9%) žena i 84 (57,1%) muškaraca, srednje životne dobi 55,09±12,93 god. Kod svih ispitanika određivane su 0, 6, 12, 18 i 24 mjeseca: vrijednosti ukupnog kalcijuma, fosfata i proizvoda solubiliteta kalcijuma i fosfata, te intaktni parathormon (iPTH) 0 i 12 mjeseca. U ispitivanom periodu praćen je broj i dužina hospitalizacija, kao i ishod liječenja. Statistička obrada i analiza urađena je u programu SPSS verzija 12.

Rezultati rada. Po završetku dvogodišnjeg praćenja, ishod je bio sledeći: 124 (84,35%) bolesnika su bili živi (68 muškaraca i 56 žena); 19 (12,96%) bolesnika je umrlo tokom perioda praćenja (13 muškaraca i 6 žena); 2 bolesnika (1,36%) su prešli u drugi centar za dijalizu, 1 (0,68%) bolesnik je preveden na peritoneumsku dijalizu, a kod 1 je urađena transplantacija bubrega. U periodu praćenja, koncentracije ukupnog kalcijuma su pokazivale trend rasta, bez statističke značajnosti (koeficijent linearnog trenda  $R^2 = 0,0283$ ,  $r > 0,05$ ). Koncentracije fosfata su imale trend neznatnog opadanja ( $R^2 = 0,0619$ ,  $r > 0,05$ ). Vrijednosti proizvoda solubiliteta  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$  su imale trend opadanja, bez statističke značajnosti ( $R^2 = 0,0411$ ,  $r > 0,05$ ). Vrijednosti iPTH su na prvom mjerenju bile značajno veće kod bolesnika sa smrtnim ishodom do kraja praćenja (F-test = 4,152,  $p < 0,04$ ).

Zaključak. U ovom istraživanju povećane vrijednosti iPTH su bile povezane sa kasnijim neželjenim ishodom liječenja kod bolesnika na hemodijalizi.

Ključne riječi: sekundarni hiperparatireoidizam, kalcijum, fosfati, hemodijaliza

## OP14\_UTICAJ PARAMETARA KOMPLEKSNOG SINDROMA MALNUTRICIJE I INFLAMACIJE NA VRIJEDNOSTI PARATIREOIDNOG HORMONA KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI

naučni rad

I. Risović<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2</sup>, A. Arežina<sup>1</sup>, D. Bubić<sup>1</sup>, M. Aničić<sup>1</sup>, D. Berić<sup>1</sup>

1 Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Bosna i Hercegovina

2 Univerzitetski Klinički centar, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Uvod. Kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije karakteriše visoka prevalenca i brojne komplikacije kod hemodijaliznih bolesnika. Istraživanja su pokazala da inflamacija u sklopu ovog sindroma može da utiče na sintezu paratireoidnog hormona (PTH). Cilj rada. Odrediti vrijednosti PTH, te ispitati korelaciju ovog hormona sa parametrima malnutricije i inflamacije kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi (HD).

Metode rada. Studija presjeka je obuhvatila 77 bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, koji su bili podjeljeni u tri grupe: sa sniženim ( $n=28$ ), normalnim ( $n=36$ ) i povišenim vrijednostima PTH ( $n=13$ ) za bolesnike na HD. Kod svih bolesnika pored PTH-a određivane su nutritivni parametri: serumski albumin, kreatinin i ukupni holesterol, parametri inflamacije: C-reaktivni protein (CRP), transferin i feritin, te izračunavan skor za kompleksi sindrom malnutricije i inflamacije (MIS).

Rezultati. Prosječne vrijednosti albumina, ukupnog holesterola, kreatinina, transferina i feritina nisu se statistički značajnije razlikovale među ispitivanim grupama. Snižene vrijednosti PTH pratile su povišene vrijednosti CRP-a, uz statistički značajnu razliku među grupama ( $9,68 \pm 9,25$  vs  $5,07 \pm 5,12$  vs  $5,36 \pm 5,01$ ,  $p < 0,001$ ). Vrijednosti MIS su bile najviše kod bolesnika sa sniženim vrijednostima PTH, uz statistički značajnu razliku među grupama ( $5,71 \pm 3,19$  vs  $4,86 \pm 2,03$  vs  $4,46 \pm 2,29$ ,  $p < 0,05$ ). U ovoj grupi bolesnika utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između PTH i dužine trajanja liječenja dijalizom ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Nije utvrđena statistički značajna korelacija PTH sa ispitivanim nutritivnim i inflamatornim parametrima.

Zaključak. U ovom istraživanju, snižene vrijednosti PTH pratile su povišene vrijednosti CRP-a i MIS-a i duže liječenje hemodijalizom.

Ključne riječi: paratireoidni hormon, kompleksni sindrom malnutricije i inflamacije, hemodijaliza



M. Grujičić, V. Vlatković, D. Vojvodić, B. Gašić, D. Zrnić-Mićić, G. Topić, D. Đukić

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja  
Luka

Uvod. Dijabetesna nefropatija (DN) predstavlja mikrovaskularnu komplikaciju diabetes mellitusa (DM). Ona je danas uz hipertenziju vodeći uzrok hroničnog oštećenja bubrega i razlog velikog povećanja bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijom, koji zahtijevaju liječenje nekom od metoda zamjene funkcije bubrega. U svijetu godišnje umre milion bolesnika od posljedica ili komplikacija DN. Dijagnoza se postavlja na osnovu: anamneze o DM, utvrđivanju prisustva proteina u urinu, procjeni bubrežne funkcije i prisustvu drugih mikrovaskularnih komplikacija. U određenim slučajevima potrebna je i patohistološka dijagnostika biopsijom bubrega.

Cilj rada. Utvrditi indikacije za biopsiju bubrega kod oboljelih od DM i prikazati rezultate Odjeljenja nefrologije UKC Republike Srpske od maja 2007. do januara 2017.

Bolesnici i metode. U ispitivanom periodu kod 251 bolesnika urađena je perkutana biopsija bubrega iglama Gallini, biopsijskim pištoljem Fast Gun pod kontrolom ultrazvuka Famio 5, uzimanjem 2 uzorka tkiva bubrega: 1 za optičku mikroskopiju, 2 za imunu fluorescenciju.

Rezultati rada. Od ukupnog broja bioptiranih bolesnika oboljelih od DM je bilo 11 (4,38%). Indikacije za biopsiju kod oboljelih od DM su bile: nefrotski sindrom, asimptomatske urinarne abnormalnosti (perzistentna proteinurija) i sistemski lupus eritematosus (SLE). Patohistološka analiza je pokazala sledeće: 1 pacijent je imao promjene karakteristične za DN i lupus nefritis, 1 promjene koje se viđaju u DN i hipertenzivnoj nefroangiosklerozi i 1 oboljeli je imao PH nalaz koji je odgovarao primarnoj bolesti glomerula (membranozni glomerulonefritis). Svi ostali oboljeli od DM (8) su imali nalaz koji odgovara DN.

Zaključak. Oboljeli od DM mogu imati promjene na bubrežima koje odgovaraju samo DN, udružene promjene DN i neke druge bolesti ili promjene primarne ili neke druge sekundarne glomerulske bolesti bez znakova DN, što se može utvrditi samo biopsijom bubrega i patohistološkom dijagnozom. Kada i zašto će se biopsija raditi zavisi od kliničkog stanja oboljelog i mogućnosti liječenja pretpostavljene bolesti.

Ključne riječi: diabetes melitus, dijabetesna nefropatija, biopsija bubrega

M. Blagojević

JZU Bolnica "Sveti Vracevi" Bijeljina

Metabolički poremećaji, kao što su gojaznost sa insulinskom rezistencijom i dijabetes tipa 2 karakteriše hronična inflamacija niskog stepena, kao i aktivacija imunog sistema. Glavno mjesto inflamacije je visceralno masno tkivo. U patogenezi ovih poremećaja su od naročitog značaja povećana aktivacija NLRP3 inflamasoma, aktivnost kaspaze 1, produkcija proinflamatornog IL-1 beta, kao i regrutacija imunih ćelija, posebno makrofaga. Poremećaj crijevne barijere sa metaboličkom endotoksemijom, kao i aktivnost RAS dalje doprinose inflamaciji i insulinskoj rezistenciji. Različiti antidijabetesni lijekovi mogu imati antiinflamatorne efekte. Teško je jasno razlikovati efekte ovih lijekova na metabolizam od njihovog direktnog efekta na imuni sistem. Sa druge strane brojni antiinflamatorni lijekovi mogu imati metaboličke efekte. Potrebne su daljne studije da bi se razjasnila uloga antiinflamatorne terapije u tretmanu dijabetesa tipa 2.

Ključne riječi: dijabetes tipa 2, visceralno masno tkivo, NLRP3 inflamasom, kaspaza 1 IL-1 beta, crijevna barijera, RAS, antidijabetesni lijekovi, antiinflamatorni lijekovi.

## OP17\_MODERNA TEHNOLOGIJA POBOLJŠAVA METABOLIČKU KONTROLU DJECE SA DIJABETES MELITUSOM TIP 1

naučni rad

G. Bukara-Radujkovic<sup>1</sup>, V. Miljkovic<sup>1</sup>, D. Subotić<sup>2</sup>, D. Rajin<sup>3</sup>

1 Klinika za dječije bolesti Banja Luka,

2 Bolnica Bijeljina,

3 Klinika za ginekologiju Banja Luka

Uvod: Liječenje djece sa dijabetes melitusom tip 1 se značajno poboljšalo zadnjih 20 godina razvojem tehnologije i uvođenjem u terapiju insulinskih analoga, insulinske pumpe i kontinuiranog praćenje glikemije. Ciljni HbA1c kao znak dobre metaboličke kontrole je definisan manji od 7.5% za djecu mlađu od 18 godina (ISPAD).

Cilja rada: Utvrditi metaboličku kontrolu djece liječene na Klinici za dječije bolesti tokom 2016. godine i ispitati korisnost upotrebe moderne tehnologije u postizanju bolje metaboličke kontrole

Materijal i metode: Ispitivana su djece oboljele od dijabetesa melitusa tipa 1 čije oboljenje traje duže od godinu dana. Ispitivano je 194 pacijenta koji su uradili najmanje tri mjerenja Hemoglobina A1c (HbA1c) koji je određen kao indikator metaboličke kontrole. Uzrast djece je bio od 2 do 18 godina, od čega je ženskog pola bilo 86 ispitanica. Na terapiji insulinskom pumpom bilo je 103 ispitanika, dok je na režimu intenzivirane insulinske terapije bilo 91 ispitanik.

Za potrebe analiziranja efekta uzrasta na metaboličku kontrolu, ispitanike smo podijelili u tri uzrasne grupe od 0 do 7 godina; od 8 do 12 godina; od 13 do 18 godina.

Rezultati: Ukupno gledano, prosječni HbA1c za djecu na insulinskoj pumpi (najmanje tri mjerenja za godinu dana) bio je 7.0%, dok je na intenziviranom režimu insulinske terapije bio

7.9%, što pokazuje statistički značajno bolju kontrolu na insulinskoj pumpi ( $p < .001$ ). Insulinskom pumpom se postiže bolja metabolička kontrola u svim starosnim

grupama (64.6%-77.8% djece na različitim uzrastima ima ciljni HbA1c u poređenju sa 38.0%-50.1% među djecom na intenziviranom tretmanu).

Zaključak: Moderna tehnologija poboljšava metaboličku kontrolu djece sa dijabetesom u Republici Srpskoj i smanjuje rizik za akutne komplikacije kao i mikrovaskularne komplikacije.

## OP18\_UTICAJ TRAJANJA BOLESTI NA INSULINSKU SENZITIVNOST U TIPU 1 DIJABETESA

naučni rad

Đ. S. Popović, M. Mitrović, D. S. Tešić, D. Tomić-Naglić, B. Vuković, D. Tomić, D. Benc, S. Pejaković, J. Prodanović, E. Stokić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

Uvod i cilj rada: Dugotrajna intenzivirana insulinska terapija u tipu 1 dijabetesa (T1D) obično je praćena porastom mase i padom insulinske senzitivnosti. Cilj rada je utvrđivanje razlike u nivou insulinske senzitivnosti između grupa bolesnika sa trajanjem T1D kraćim i dužim od deset godina.

Metode: Studija preseka sprovedena na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine, obuhvatila je 105 bolesnika sa T1D (50,5% ženskog pola, medijana starosti 36,0 (26,0-43,2) godina). Kod bolesnika su sprovedena adekvatna antropometrijska i laboratorijska ispitivanja, evaluirano je prisustvo hroničnih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, a prema ranije objavljenoj formuli je izračunat estimat ed glucose disposal rate (eGDR), indirektni pokazatelj stepena insulinske senzitivnosti

Rezultati: Bolesnici sa dužim trajanjem T1D ( $n=71$ ) su bili značajno stariji (38,0 (29,0-46,7) vs. 27,5 (24,0-40,0) godina,  $p<0,01$ ), imali su značajno više vrednosti indeksa telesne mase ( $24,6\pm 3,9$  vs.  $23,0\pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ), viši odnos obima struka i kukova ( $0,86\pm 0,07$  vs.  $0,83\pm 0,06$ ,  $p<0,05$ ), CRP (0,80 (0,20-2,25) vs. 0,20 (0,10-0,50) mg/l,  $p<0,01$ ), veću učestalost hroničnih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa (60,6% vs. 23,5%,  $p<0,001$ ) i značajno niže vrednosti eGDR (8,7 (7,4-9,8) vs. 10,0 (9,0-10,6) mg/kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,  $p<0,001$ ) u odnosu na bolesnike sa kraćim trajanjem T1D ( $n=34$ ). Među grupama nije bilo značajnijih razlika u učestalosti polova, vrednostima krvnog pritiska, lipidskih, lipoproteinskih i parametara glikoregulacije, niti u dnevnim dozama prandijalnog i bazalnog insulina. Regresiona analiza pokazala je da su prisustvo hroničnih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa nezavisno direktno ( $p<0,01$ ), a vrednost eGDR ( $p<0,05$ ) nezavisno indirektno povezani sa trajanjem T1D dužim od deset godina.

Zaključak: Smanjena insulinska senzitivnost je nezavisno povezana sa dužim trajanjem T1D.

Ključne reči: tip 1 dijabetesa, insulinska senzitivnost, insulinska terapija, trajanje dijabetesa, hronične mikrovaskularne komplikacije dijabetesa

## OP19\_ZNAČAJ ODREĐIVANJA GLIKEMIJE JEDAN SAT NAKON ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM U DETEKCIJI PROATEROGENOG KARDIOMETABOLIČKOG PROFILA U GOJAZNIH OSOBA

naučni rad

Đ. S. Popović, D. Tomić-Naglić, M. Mitrović, M. Medić-Stojanoska, J. Novaković-Paro, R. Pejin, I. Bajkin, T. Ičin, B. Vuković, E. Stokić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

Uvod i cilj rada: Gojaznost predstavlja faktora rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa i drugih kardiometaboličkih poremećaja. Glikemija našte (GN) i glikemija dva sata nakon oralnog opterećenja glukozom (G120), uz glikolizirani hemoglobin, predstavljaju osnovne kriterijume za dijagnostikovanje poremećaja metabolizma glukoze, dok se određivanje glikemije jedan sat nakon oralnog opterećenja glukozom (G60) koristi isključivo u otkrivanju gestacijskog dijabetesa. Cilj rada je utvrđivanje značaja određivanja G60 u detekciji proaterogenog kardiometaboličkog profila u gojaznih osoba.

Metode: Studija preseka sprovedena na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine, obuhvatila je 60 gojaznih osoba (78,3% ženskog pola, prosečna starost 34,6±10,3 godina) bez ranije istorije dijabetesa. Kod ispitanika su sprovedena adekvatna antropometrijska, ultrasonografska i laboratorijska ispitivanja, uključujući dvočasovni OGT test.

Rezultati: GN, G60 i G120 su značajno pozitivno korelirale sa starošću, indeksom telesne mase, obimom struka, brzinom sedimentacije eritrocita, vrednostima CRP, triglicerida, insulinemije našte, HOMA-IR, HbA1c i prisustvom metaboličkog sindroma i nealkoholone masne bolesti jetre. GN i G60 su značajno pozitivno korelirale sa vrednostima ALT, GGT i ukupnog holesterola. GN je značajno pozitivno korelirala sa fibrinogena i AST, G60 sa vrednošću sistolnog krvnog pritiska a G120 sa vrednošću dijastolnog krvnog pritiska i prisustvom patološke debljine intime medije karotidnih arterija. GN, G60 i G120 nisu značajno korelirale sa polom, brojem leukocita, vrednostima mokraćne kiseline, 25OHD, HDL i LDL holesterola i novoom albuminurije. Razlike u koeficijentima korelacije nisu bili statistički značajne.

Zaključak: Vrednost G60 ne pokazuje viši stepen korelacije sa pokazateljima proaterogenog kardiometaboličkog profila u gojaznih osoba u odnosu na vrednosti GN i G120.

Ključne reči: gojaznost, metabolički sindrom, ateroskleroza, kardiometabolički profil, glikemija

## OP20\_UTICAJ MIKRO I MAKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA NA KVALITET ŽIVOTA PACIJENATA SA DIABETES MELLITUS-OM TIP 2

naučni rad

K. Stanetić, V. Kević, S. Savić, G. Tešanović

JZU Dom zdravlja Banja Luka  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod: Diabetes mellitus je jedna od najčešćih hroničnih nezaraznih bolesti i predstavlja jedan od ključnih zdravstvenih problema u svijetu. Loša regulacija bolesti i pojava komplikacija značajno utiču na kvalitet života ovih pacijenata.

Cilj: Ispitati kvalitet života pacijenata oboljelih od diabetes mellitus-a tip 2 u odnosu na prisustvo mikro i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Metode: Istraživanje je obavljeno po tipu prospektivne studije u ambulantom porodice medicine Doma zdravlja Banja Luka u periodu od juna do decembra 2015.godine. Podaci su prikupljeni anketiranjem pacijenata i uzimanjem podataka iz elektronskih zdravstvenih kartona. Za procjenu kvaliteta života korišten je anketni upitnik SZO - kratka verzija (engl. The World Health Organisation quality of life instrument, WHOQOL-BREF. To je upitnik za samopopunjavanje koji sadrži 26 pitanja na osnovu kojih se procjenjuje kvalitet života u četiri domena: fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalne relacije i životni uslovi.

Rezultati: Pacijenti sa nefropatijom dijabetikom su imali statistički značajno niži kvalitet života u domenu fizičko zdravlje ( $p=0.002$ ) i psihičko zdravlje ( $p=0.027$ ) u odnosu na pacijente bez ove komplikacije. Pacijenti sa neuropatijom dijabetikom su pokazali statistički značajno niži kvalitet života u domenu fizičko zdravlje ( $p=0.017$ ), dok u ostalim domenima nisu imali značajno snižen kvalitet života u odnosu na pacijente bez neuropatije. Pacijenti sa verifikovanom retinopatijom dijabetikom i srčanim udarom nisu imali lošiji kvalitet života niti u jednom domenu u odnosu na pacijente bez ovih komplikacija. Pacijenti sa moždanim udarom imali su statistički značajno lošiji kvalitet života u domenu socijalne relacije ( $p=0.012$ ), dok pacijenti sa dijabetesnim stopalom nisu pokazali statistički značajno lošije funkcionisanje niti u jednom domenu za procjenu kvaliteta života. Pacijenti sa perifernom vaskularnom bolesti su pokazali statistički značajno lošiji kvalitet života u svim domenima za procjenu kvaliteta života.

Zaključak: Postizanje dobre glikoregulacije, a samim tim i odlaganje ili sprečavanje nastanka komplikacija može značajno poboljšati kvalitet života pacijenata oboljelih dijabetesa tip 2.

Ključne riječi: diabetes mellitus tip 2, kvalitet života, mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije

E. Uri, J. Šamu, R. Milanović

Dom zdravlja "Dr Đorđe Lazić" Sombor

Uvod: U zadnjih par godina značaj neurosonografskog pregleda perifernih nerava postaje sve veći u istraživačkim radovima i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Najviše se primenjuje u dijagnostici kompresivnih tunel sindroma, kod bolesnika sa polineuropatijom imunonološke etiologije i dijabetične polineuropatije. Vizuelizacija površno postavljenih perifernih nerava ultrazvučnim pregledom je moguća kod nervus ulnarisa, nervus medianusa, nervus radijalisa, i nervus tibijalisa, nervus vagusa i korenova C5, C6, C7 i pleksusa brachijalisa. Na osnovu pregleda dobijamo podatke o površini poprečnog preseka cross sectional area (CSA), ehogenitetu, strukturalnim promenama nerva. U našoj ustanovi unazad 4 godine u saradnji sa odeljenjem neurologije somborske Opšte bolnice radimo neurosonografske preglede pacijenata sa kliničkom slikom lezije perifernih nerava različite etiologije.

Cilj: Želeli smo da ispitamo korelaciju neurosonografskog nalaza na perifernim nervima sa kliničkom manifestacijom i elektrodijagnostičkim znacima polineuropatije, eventualnu praktičnu primenu u diferencionalnoj dijagnostici polineuropatija i u praćenje efekta terapije Metode i materijal: Ispitivanja smo radili ultrazvučnim aparatom Samsung Sonoace R7, linearnom sondom 512 MHz. Na 35 zdravih ispitanika utvrdili smo normalne vrednosti i standardizovali (CSA) nervus medianusa, nervus tibialisa i nervus vagusa, i na osnovu toga smo na grupi od 50 pacijenata sa kliničkim i elektrodijagnostičkim znacima polineuropatije merili vrednosti CSA na nervus medianusu, n tibialisu i nervus vagusu. Rezultat: Neurosonografskim pregledom smo dobili da je CSA nervus medianusa uvećan kod 38, CSA nervus tibialisa kod 46, a CSA nervus vagusa uvećan kod 31 pacijenata. Ti rezultati su korelirali sa nalazom EMNG, kliničkom slikom, HgA1c i mikroalbuminurijom i ukazali na postojanje dijabetične polineuropatije. Zaključak: Dosadašnji naši rezultati ukazuju na značaj neurosonografije kao adjuvantne dijagnostičke metode kompresivnih neuropatija, dijabetične polineuropatije. Kod bolesnika sa povišenim vrednostima CSA nervus vagusa našli smo i aritmiju. Porast CSA nervus medianusa ukazuje na postojanje neuropatije Značaj pregleda nervus tibijalisa i uvećanje CSA je bitan u diferencionalnoj dijagnozi etiologije dijabetičnog stopala.

Ključne riječi: neurosonografija, CSA, polineuropatija

M. Brkić<sup>1,2</sup>, G. Vujić<sup>3</sup>, D. Erceg<sup>4</sup>, A. Cerić<sup>5</sup>, Z. Vrhovac<sup>6</sup>

1 ZU "Talmma medic" Banja Luka

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

3 ZU S-TETIK, Banja Luka

4 Opšta bolnica, Prijedor

5 Klinika za ginekologiju, UKC RS Banja Luka

6 Dom zdravlja Laktaši, BiH

Uvod: Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešća endokrinopatija među mladim ženama. Postoji značajno preklapanje simptoma između PCOS i bolesti štitaste žlijezde, uprkos činjenici da su dvije vrlo različite bolesti. Činjenica je da obe bolesti utiču na metaboličke parametre i da 50-70% žena sa PCOS ima insulinsku rezistenciju (IR).

Cilj: Analiza uticaja povišene koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) na metaboličke i endokrine parametre u žena sa (PCOS). Istraživanje je obuhvatilo i uticaj korekcije vrijednosti TSH i IR na ostvarivanje trudnoće.

Materijali i metode: Hormonski status i metabolički parametri mjereni su u svih žena. Ispitanice su podijeljene u 2 grupe: (n=22) žene sa povišenim serumskim TSH i žene (22) bez povišenog serumskog TSH. 16 žena sa povišenim TSH i PCOS imalo je Mb Hashimoto, a supkliničku hipotireozu 6 žena.

Rezultat rada i diskusija: U bolesnica sa povišenim koncentracijama TSH značajno je povećan insulin natašte, homeostatski model za procjenu otpornosti na insulin (HOMA) i ukupni holesterol (UH) i lipoproteini visoke gustoće kolesterola (LDL-h) (p<0,1). Nije bilo statističke razlike u koncentraciji androgena između ispitanica. Kod žena sa PCOS i povišenim TSH nakon korekcije TSH, BMI i snižavanjem HOMA indeksa u 50% žene došlo je do graviditeta. Studije su pokazale veću učestalost povišenog nivoa TSH u PCOS žena. Obe bolesti mogu imati pojedinačno uticaj na gojaznost i IR. Opet, rutinski odabir za disfunkciju štitaste žlijezde u hiperandrogenih žena je od male vrijednosti, jer incidencija tih bolesti nije viša u hiperandrogenih žena u odnosu na zdrave u reproduktivnoj dobi.

Zaključak: Hipotireoza i povišena koncentracija TSH su čest nalaz u PCOS, koji su povezani sa negativnim metaboličkim profilom. Poboljšanjem funkcije štitaste žlijezde i korekcijom osjetljivosti na insulin značajno se uticalo na ostvarivanje potomstva. Dakle, u žena sa dijagnozom PCOS treba obavezno biti ispitana funkcija štitaste žlijezde.

Ključne riječi: hipotireoza, insulinska rezistencija, policistični jajnici

## OP23\_DIREKTNJA PROCIJENA REFERENTNIH INTERVALA ZA HORMONE ŠTITNE ŽLIJEZDE U REPUBLICI SRPSKOJ *naučni rad*

B. Mirjanić-Azarić, S. Avram, T. Stojaković-Jelisavac, D. Stojanović, M. Petković, N. Bogavac-Stanojević

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

Cilj rada: Cilj ovog rada bio je da se utvrde referentne vrijednosti tireotropnog hormona (TSH) i tireoidnih hormona (ukupni tiroksin, T4 i slobodni tiroksin, FT4; ukupni trijodtironin, T3 i slobodni trijodtironin, FT3) kod stanovništva Republike Srpske, jer postoje preporuke o izradi referentnih vrijednosti za svoje stanovništvo zavisno o metodama i reagensima koji se koriste.

Metode: Ukupno 250 eutireoidnih ispitanika bilo je uključeno u ovo istraživanje. Korišćen je direktan način izbora referentnih osoba za utvrđivanje referentnog intervala. Hormoni štitne žlijezde su određivani u serumu elektrohemioluminiscentnom metodom (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Funkcionalna osjetljivost TSH testa bila je 0,014 mIU/L. Referentne granice su određene parametarskom metodom kao 2,5-ti i 97,5-ti percentil, korištenjem programa MedCalc, verzija 12.1.4.0 (MedCalc software, Belgium).

Rezultati: Određene referentne vrijednosti za TSH, FT4, T4, FT3 i T3 bile su 0,75-5,32 mIU/L; 12,29-20,03 pmol/L; 73,49-126,30 nmol/L; 4,11-6,33 pmol/L i 1,15-2,32 nmol/L.

Zaključak: Dobijene referentne vrijednosti za populaciju Republike Srpske znatno su se razlikovale od preporučenih vrijednosti od strane proizvođača reagensa (Roche Diagnostics). Rezultati su ukazali da laboratorije moraju da izrade sopstvene referentne vrijednosti sa ciljem postavljanja tačne dijagnoze i uspješnog liječenja pacijenta.

Ključne riječi: Referentni interval, tireotropni hormon, tiroksin, trijodtironin

## OP24\_ZNAČAJ HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA KOSTNU GUSTINU U PREVREMENOJ INSUFICIJENCIJI OVARIJUMA *naučni rad*

M. Brkić<sup>1</sup>, S. Vujović<sup>2</sup>, M. Ivović<sup>2</sup>, Lj. Marina<sup>2</sup>, A. Grbić<sup>3</sup>, Z. Vrhovac<sup>4</sup>

1 Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci, ZU "Talmma medic", Republika Srpska, BiH

2 Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i poremećaj metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

3 Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci, Odjeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC Banja Luka, BiH

4 Dom zdravlja Laktaši, BiH

Uvod: Prevremena insuficijencija ovarijuma je stanje hipergonadotropnog hipogonadizma prije 40. godine života. Estrogeni imaju važne antikataboličke i anaboličke efekte na kost, dok nedostatak estrogena igra centralnu ulogu u razvoju osteoporoze.

Cilj istraživanja: bio je ispitati efekat terapije estro-progestagenima na BMD i značaj amenoroičnog perioda na BMD u spontanom i arteficialnom PIO.

Metod: 80 ispitanica podijeljeno je u 2 grupe: spontani PIO (60) i arteficialni PIO (20) prije 40 god. života. Uzorci krvi za FSH, LH, estradiol (E2), progesteron (P), prolaktin (PRL) i testesteron

(T) određivani su u 08.00 h prije uvođenja i godinu dana tokom korišćenja terapije. Učinjen je klinički pregled, uzeta anamneza i urađene biohemijske pretrage. Prije terapije urađena je osteodenzitometrija i godinu dana tokom terapije estro-progestagenima kod obe grupe ispitanica. Hormonalne analize urađene sa RIA (ECLIA) metodom na Roche imuno analajzeru (Modular Analytics P170). Znaci osteopenije odnosno osteoporoze su dijagnostikovani pomoću dvostruke energetske apsorpcijometrije X zracima (DEXA) na aparatu LUNAR.

Rezultati: Uočena je značajna statistička razlika ( $p > 0,01$ ) prije i tokom terapije za FSH, LH i E2 kod obe grupe ispitanica. Postojala je visoko statistički značajna razlika u obe grupe u komparaciji T skora prije terapije u odnosu na T skor tokom terapije ( $z = -3,0336$ ;  $p < 0,01$ ). Uočena je visoka statistička značajnost ( $p > 0,01$ ) korelacije T skora prije terapije i godina trajanja amenoreje u žena sa PIO.

Zaključak: Na terapiji estro-progestagenima došlo je do poboljšanja T skora za 41,4% u odnosu na stanje prije terapije i značajnog efekta na liječenje i prevenciju osteoporoze kod žena sa PIO.

Ključne riječi: prevremena insuficijencija ovarijuma, osteoporoza

R. Bijelić

JZU Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Uvod. Osteoporoza, grč. *osteum*- kost, *poros*-pora, „šupljikava kost“ je metabolička bolest kostiju koju karakteriše progresivno smanjenje mineralne gustine kosti i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva što ima za posljedicu pojačanu fragilnost kostiju, zbog čega one postaju više osjetljive na fizičke stresove padove i udarce, povećan rizika za nastanak preloma kostiju. Osteoporoza je bolest sa kojom se suočava populacija tzv. „trećeg životnog doba“, odnosno starije osobe i to više osobe ženskog pola, što je posljedica činjenice da one imaju 30% nižu masu kosti od muškog pola i da kod njih dolazi do ubrzanog procesa gubljenja koštane mase ulaskom u menopauzu i pojavom ovarijalne insuficijencije. Prema najnovijim istraživanjima broj ljudi kod kojih je ustanovljena osteoporoza će se udvostručiti u narednih 50 godina usljed starenja svjetske populacije i uticaja raznih faktora, među kojima značajno mjesto zauzima način života.

Osteoporoza je multifaktorijalno oboljenje u čijem nastanku učestvuju mnogobrojni faktori koji se mogu svrstati u grupu faktora rizika na koje se ne može uticati, nepromjenljivi faktori i faktori rizika na koje je moguće uticati, promjenljivi ili preventabilni. U grupu nepromjenljivih faktora rizika za nastanak ovog oboljenja su starost, ženski pol, rasa, kasna menarha i rana menopauza, porodična anamneza osteoporoze. Promjenljive ili preventabilne faktore rizika za osteoporozu čine nezdrava ishrana, pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, kafe, nedostatak fizičke aktivnosti, mala tjelesna masa (BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>), mada novija istraživanja pokazuju i drugačije rezultate; odnosno novije studije pokazuju da kod gojaznih ljudi postoji udruženost niske koštane gustine osteopenija, osteoporoza i hiperlipidemije i da je ta pozitivna povezanost vjerovatno posljedica povećanog mehaničkog pritiska na kosti, naročito kod žena u postmenopauzi što može dovesti do ozbiljnih posljedica po zdravlje bolesnika. Cilj ovog rada je bio identifikacija faktora rizika za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi. Rezultati do kojih smo došli pokazuju da su pušenje i povišene vrijednosti ukupnog holesterola nezavisni faktori rizika za nastanak osteoporoze dok je fizička aktivnost protektivni faktor za kosti.

Zbog velike rasprostranjenosti, u cijelom svijetu i stalnog povećanja broja oboljelih, osteoporoza zaslužuje punu pažnju i odgovarajući multidisciplinarni pristup kako u prevenciji tako i u liječenju. S obzirom na vrlo ozbiljne posljedice ove bolesti, težak oblik invalidnosti pa i smrtni ishod, kako za pojedinca tako i za društvo u cjelini, utvrđivanje riziko faktora za nastanak oboljenja i prevencija bolesti su jedan od temeljnih zadataka u zbrinjavanju ovog raširenog zdravstvenog problema.

Ključne riječi: osteoporoza, menopauza, faktori rizika

Lj. Stanivuk<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2</sup>, D. Stojisavljević<sup>1</sup>, V. Petrović<sup>3</sup>

1Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

2Univerzitetska bolnica, Klinički centar Republike Srpske

3JZU Dom zdravlja u Banjoj Luci

Uvod i cilj: Dijabetes je grupa metaboličkih bolesti u čijoj osnovi je hiperglikemija, nastala usljed nedostataka u izlučivanja inzulina, neadekvatnog inzulinskog djelovanja na ćelije, ili oba ova poremećaja. Cilj našeg istraživanja je bio da utvrdimo socio-demografske, antropometrijske i biohemijske karakteristike pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti u Republici Srpskoj.

Metod: Istraživanje je provedeno kao studija presjeka u 2013/2014. godini i obuhvatilo je 1088 ispitanika, starijih od 18 godina, koji su sistemom slučajnog uzorka izabrani iz priručnih registara za dijabetes melitus tip 1 i tip 2 u ambulancama primarne zdravstvene zaštite. U radu su analizirane socio-demografske, antropometrijske i biohemijske karakteristike pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti.

Rezultati: U obradu su konačno bili uključeni podaci za 1037 ispitanika. Najveći procenat ispitanika su bili stariji od 65 godina (47,9%), u većem procentu žene (55,5%) nego muškarci (44,5%), penzioneri (65,3%), sa jednim izvorom mjesečnih prihoda (61,4%) u visini do 600 KM (63,2%), koji su bolesni kraće od 5 godina (42,5%). Preko polovine je bilo bez škole ili sa nepotpunom ili potpunom osnovnom školom. Neregulisan HbA1c je bio statistički značajno češće zabilježen nego regulisan (61,1%: 38,9%,  $\chi^2=4,874$ ,  $df=1$ ,  $p=0,027$ ). Polovina ispitanika je ocijenjena kao gojazna (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), a s abdominalnom gojaznosti je utvrđeno 75,6%. Povišene vrijednosti za ukupan holesterol su utvrđene kod 75,6%, nizak HDL kod 55,9%, povišen LDL u 86,0%, povišene trigliceridi kod 54,3%, albuminurija i proteinurija evidentirane su kod 59,7%, a povišene vrijednosti krvnog pritiska kod 88,61% ispitanika. Žene su imale statistički značajno više prosječne vrijednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola i BMI nego muškarci, dok su muškarci imali statistički značajno više prosječne vrijednosti albumina i kreatinina u urinu.

Zaključak: Oboljeli od DM tip 2 u RS u velikom procentu nisu postigli ciljne vrijednosti za glikemiju i lipidni status, u visokom procentu su gojazni i imaju mikroalbuminuriju. Rezultati su slični mnogim studijama zemalja u razvoju i dijelom razvijenih zemalja u kojima se pacijenti ne pridržavaju zdravstvenih preporuka koje su dobili od zdravstvenih stručnjaka.

Ključne riječi: dijabetes, socio-demografski, biohemijski i antropometrijski parametri

OP27\_REZIDUALNI EFEKTI KRATKOTRAJNE INTENZIVIRANE  
INSULINSKE TERAPIJE NA SEKRETORNU SPOSOBNOST  
BETA – ĆELIJA U BOLESNIKA SA TIPOM 2 DIABETES  
MELLITUSA I SEKUNDARNIM NEUSPJEHOM ORALNE  
TERAPIJE

naučni rad

A. Grbić<sup>1</sup>, M. Brkić<sup>2</sup>, S. Savić<sup>3</sup>

1 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 ZU Talmma medic Banja Luka, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3 JZU Dom zdravlja Banja Luka, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Uvod. Sekundarni neuspjeh (SN) oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna. Cilj rada je da se ispituju rezidualni efekti kratkotrajne intenzivirane insulinske terapije na sekretornu sposobnost beta ćelija endokrinog pankreasa i insulinsku rezistenciju. Materijal i metode. U istraživanje je selektovano 77 pacijenata oboljelih od tipa 2 dijabetesa sa potvrđenim SN oralne terapije, koji su tri mjeseca tretirani intenziviranom konvencionalnom monoinsulinskom terapijom (tzv. „bazal-bolus“ režim). Nakon prve faze i procjene akutnih efekata insulinske terapije, ispitanici su tri mjeseca tretirani oralnim antihiper-glikemicima (OAD), nakon čega su procijenjivani rezidualni efekti insulinske terapije. Svim ispitanicima su prije i tri mjeseca nakon terapijskog režima insulinom, rađeni parametri glikoregulacije: glikemija našte, postprandijalno i cjelodnevni profil dok su parametri insulinosekretorne funkcije procijenjeni kroz C-peptid i insulinemiju. Rezultati istraživanja pokazuju poboljšanje glikoregulacije i parametara insulinosekretorne funkcije u odnosu na period kada je konstatovan SN oralne terapije (akutni efekti) ali i izvjesno pogoršanje u odnosu na period neposredno nakon korištenje insulinske terapije (rezidualni efekti). Dobijeni su sledeći rezultati: Glikemija našte: 9,5 vs 6,1 vs 7,3 p<0,001, postprandijalna: 11,6 vs 6,9 vs 8,6 p<0,001, dnevni profil glikemija tokom samokontrole: 10,3 vs 7,3 vs 8,4 p<0,001. Insulinemija: 11,46 vs 9,17 vs 9,86, p<0,001, C-peptid: 1,23 vs 1,67 vs 1,53, p<0,01. Zaključak: Kratkotrajna insulinska terapija dovodi do poboljšanja glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije. Ponovno uvođenje OAD uslovljava lagano pogoršanje glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije, ali su ipak svi posmatrani parametri metaboličkog statusa u prosjeku značajno bolji u odnosu na preinsulinski period.

Ključne riječi: sekundarni neuspjeh, diabetes mellitus tip 2, C-peptid, insulin.

OP28\_UTICAJ DUŽINE TRAJANJA I REGULISANOSTI  
DIABETES MELLITUS-A NA POJAVU KOMPLIKACIJA NA  
DONJIM EKSTREMITETIMA

naučni rad

S. Novaković Bursać<sup>1</sup>, S. Jandrić<sup>2</sup>, G. Talić<sup>1</sup>

1 Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“

2 Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Uvod: Povišen nivo šećera u krvi ili hiperglikemija je osnovna karakteristika nekontrolisanog Diabetes mellitus-a (DM) i pokretački faktor oštećenja tkiva i organa koji se klinički prepoznaju kao komplikacije DM. Komplikacije DM na donjim ekstremitetima od kojih su najbrojnije distalna simetrična polineuropatija, periferna arterijska bolest (PAB), ulkus i amputacije su najčešći i najznačajniji uzročnici morbiditeta, onesposobljenosti, emocionalne i tjelesne patnje ljudi oboljelih od DM uzrokujući velike ekonomske posljedice za oboljele, njihove porodice i cijelo društvo. Dobra metabolička kontrola oba tipa DM može da odloži nastanak i progresiju komplikacija DM.

Cilj: Utvrditi uticaj dužine trajanja i regulisanosti DM na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima.

Metode: Istraživanje je provedeno kao studija presjeka među oboljelima od DM, tip 1 i tip 2 u ambulantama porodične medicine JZU „Dom zdravlja“ u Banjaluci ljeta 2014. godine. Uzorak je obuhvatio 100 ispitanika. Ispitivanje se sastojalo od pregleda medicinskog kartona (lični podaci, podaci o DM – tip, terapija, vrijednost HgbA1c), uzimanja anamnestičkih podataka (trajanja DM, ulkus u anamnezi, simptomi neuropatije i PAB), kliničkog pregleda (neurološki i vaskularni status) i testiranja (NSS i NDS). Podaci su obrađeni softverskim paketom „IBM SPSS Statistics“, značajnim su smatrani rezultati testova ako je p < 0.05.

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika je više žena (53%) nego muškaraca (47%). Prosječna starost posmatrane grupe je 61,91 godina, SD±10,74, a dužina trajanja DM 12,25 godina, SD±8,60. PAB je imalo 7% ispitanika, 45% perifernu polineuropatiju, 12% pozitivan anamnestički podatak o pojavi ulkusa, a 5% pacijenata je imalo amputaciju. Prosječne dužina trajanja DM izražene u godinama se značajno razlikuju kod pacijenata sa neuropatijom (14,22) i ulkusom u anamnezi (19,33) u odnosu na pacijente bez neuropatije (10,63) i ulkusa u anamnezi (11,28). Dužina DM u grupi sa PAB (16,85) i amputacijama (14,40) se ne razlikuje značajno od trajanja DM u grupi pacijenata bez PAB (11,90) i amputacija (12,14). Prosječne vrijednost HgbA1C kod pacijenata sa neuropatijom (8,27) i kod pacijenata bez neuropatije (7,54) se značajno razlikuju. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji su imali PAB (7,82), ulkus u anamnezi (7,58) i amputacije (7,52) se ne razlikuju značajno u odnosu na pacijente bez PAB (7,82), ulkus u anamnezi (7,89) i amputacije (7,88).

Zaključak: Dužina trajanja DM pozitivno utiče na pojavu periferne neuropatije i ulkusa, a nema uticaja na prisustvo PAB i amputacija. Nezadovoljavajuća regulisanost DM je značajno udružena sa prisustvom neuropatije, a nije značajno povezana sa prisustvom PAB, ulkusa i amputacija.

Ključne riječi: komplikacije dijabetesa, dijabetesna neuropatija, PAB, dijabetesni ulkus, amputacije

V. Rudić Grujić<sup>1,2</sup>, S. Popović Pejičić<sup>2,3</sup>, M. Grabež<sup>2,1</sup>, N. Vasiljević<sup>4</sup>, A. Prtina<sup>2</sup>

1 JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, BiH

2 Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet, Banjaluka, Republika Srpska, BiH,

3 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, BiH

4 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Uvod. Gestacijski diabetes mellitus (gestacijski dijabetes; GDM) je povezan sa povećanim rizikom za majku i dijete u toku trudnoće, porođaja i u kasnijem stadijumu života. Žene koje su imale gestacijski dijabetes imaju 35 do 60 % veći rizik za nastanak dijabetesa tip 2 u sljedećih 10 do 20 godina. Povećan rizik za kasniji razvoj dijabetesa povezan je i sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Najčešće komplikacije GDM kod novorođenčeta su: rizik za razvoj dijabetesa u ranom djetinjstvu i kasnijoj životnoj dobi, prijevremeni porođaj, fetalna i neonatalna smrt, hipoglikemija novorođenčeta, hiperbilirubinemija, povreda ramena novorođenčeta. Prevalencija gestacijskog dijabetesa globalno je u porastu i kreće se od 1-14% zavisno od ispitivane populacije i dijagnostičkog kriterijuma. Novija istraživanja daju podatke o mogućoj vezi pojedinih činilaca u ishrani i povećanom riziku za gestacijski dijabetes, kao i uticaju fizičke aktivnosti na smanjenje rizika za GDM. Cilj rada bio je da utvrdi da li je način ishrane i fizička aktivnost kod ispitanica uticao na pojavu gestacijskog dijabetesa. Metodologija Istraživanje je provedeno kao studija presjeka u periodu od februara do oktobra 2012. godine među 555 trudnica između 24. i 28. nedjelje gestacije koje su dolazile na redovnu kontrolu kod ginekologa u domovima zdravlja u Republici Srpskoj. Nakon skrininga za gestacijski dijabetes izdvojeni su podaci 50 ispitanica kojima je u toku istraživanja dijagnostikovao gestacijski dijabetes i 50 trudnica koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije i koje su činile kontrolnu grupu. Između ove dvije grupe ispitanica provedena je deskriptivno-komparativna analiza radi utvrđivanja razlike u navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti.

Rezultati. Rezultati istraživanja su pokazali statistički značajnu razliku u konzumiranju povrća i ribe. Ispitanice koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije konzumirale su više povrća >250g dnevno, u odnosu na ispitanice kojima je dijagnostikovao gestacijski dijabetes ( $x_{214,4,7}$ ;  $p < 0,002$ ). Ispitanice sa gestacijskim dijabetesom imale su značajno manji unos ribe, manje od jednom sedmično, u odnosu na kontrolnu grupu ( $x_{213,7}$ ;  $p < 0,001$ ). Prosječan dnevni unos voća bio je manji kod ispitanica koje su imale gestacijski dijabetes, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost. Nije uočena razlika u nivou fizičke aktivnosti između istraživačke i kontrolne grupe.

Zaključak. Neophodno je savjetovanje trudnica i žena koje planiraju trudnoću o značaju pravilne ishrane i fizičke aktivnosti. Važno je da kreatori zdravstvenih politika i javno-zdravstvene ustanove intervenišu sa ciljem provođenja edukacija u vezi sa zdravim životnim stilovima među trudnicama i ženama koje planiraju trudnoću. Navedene aktivnosti mogu uticati na smanjenje rizika za razvoj gestacijskog dijabetesa i tako unaprijediti zdravlje majke i djeteta.

Ključne riječi: gestacijski dijabetes, ishrana, fizička aktivnost

D. Stojisavljević<sup>1,3</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2,3</sup>, Lj. Stanivuk<sup>1,3</sup>, Lj. Jandrić<sup>1</sup>

1 JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

2 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod. Odsustvo zdravstvenog ponašanja, odnosno prisustvo rizičnog ponašanja, doprinosi razvoju hroničnih nezaraznih oboljenja. Cilj ovog rada je prikazati razlike u zdravstvenom ponašanju zdrave odrasle populacije i osoba oboljelih od dijabetesa u Republici Srpskoj.

Metod. Istraživanje predstavlja dio ispitivanja zdravstvenog stanja stanovništva Republike Srpske koje je provedeno po tipu studije presjeka na teritoriji Republike Srpske u periodu septembar 2010 – juni 2011. godine. Zdravstveno ponašanje ispitanika je procijenjeno primjenom upitnika. Za potrebe israživanja je analiziran i indeks ishrane i izračunat je indeks tjelesne mase. U cilju dobijanja potpunije slike o zdravstvenom stanju ispitanika izvršeno je i mjerenje krvnog pritiska i određene su vrijednosti osnovnih biohemijskih pokazatelja. Navedeni pokazatelji su poslužili za procjenu zdravstvenog ponašanja i zdravlja u okviru izračunavanja kardiovaskularnog zdravlja prema preporukama Američke asocijacije za srce iz 2010. godine.

Rezultati. Istraživanjem je obuhvaćeno 4170 ispitanika  $\geq 18$  godina, od čega je oboljelih od dijabetesa bilo 254 (6,1%). Osobe oboljele od dijabetesa su u većem procentu bile žene, osobe starije od 40 godina, nižeg obrazovanja, koje žive u bračnoj/vanbračnoj zajednici, neaktivne su i uglavnom nisu dostigle ciljne vrijednosti za biohemijske parametre koje pratimo kod oboljelih od dijabetesa. Statistički u značajno većem procentu oboljeli od dijabetesa su imali prisutne idealne vrijednosti za indeks ishrane i u većem procentu su nepušači i bivši pušači, ali su istovremeno u većem procentu predgojazni i gojazni i znatno su manje fizički aktivni u odnosu na zdravu populaciju. Oboljeli od dijabetesa su u većem procentu imali i loše vrijednosti za sve posmatrane faktore zdravlja. Najučestalije su imali zastupljene loše vrijednosti za šećer u krvi (53,2%: 3,5%), potom neregulisan krvni pritisak (44,5%: 27,3%) i na kraju loše vrijednosti za holesterol (28,0%: 20,3%).

Zaključak. Osobe oboljele od dijabetesa imaju u statistički značajno većem procentu prisutne idealne vrijednosti za indeks ishrane i u većem procentu su nepušači i bivši pušači, ali su istovremeno u većem procentu predgojazni i gojazni i znatno su manje fizički aktivni u odnosu na zdravu populaciju.

Ključne riječi: Zdravstveno ponašanje, dijabetes, odrasli



V. Petrović<sup>1,2</sup>, S. Popović-Pejčić<sup>2,3</sup>, Lj. Stanivuk<sup>2,4</sup>

1 JZU Dom zdravlja Banja Luka

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

3 Univerzitetska bolnica, Klinički centar Republike Srpske

4 Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

#### Abstrakt

Uvod: Iako su identifikovani mnogobrojni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB), osim onih uključenih u dostupne modele za procjenu KV rizika, njihov doprinos je generalno skroman. Gojaznost i dijabetes (DM) poprimaju razmjere epidemije u svijetu i doprinose povećanju KV rizika. U Evropi su ustanovljene smjernice za sistematičnu procjenu koronarnog rizika SCORE (engl. Systematic Coronary Risk Evaluation). Faktori rizika za KVB i DM tip 2 se javljaju češće zajedno, u grupi, nego pojedinačno. Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup faktora rizika za nastanak KVB i DM tip 2, te predstavlja povećan rizik od KVB i DM tip 2.

Cilj istraživanja je bio da se utvrdi pojava MS u zavisnosti od prisutnih faktora rizika za KVB kod odraslih građana Banje Luke, te njegova povezanost sa stepenom KV rizika.

Metode: Od 685 slučajno izabranih ispitanika bilo je 348 (50,80%) muškaraca i 337 (49,20%) žena. Za potrebe istraživanja napravljen je upitnik u koji su unošeni podaci anketiranja, fizikalnog pregleda i laboratorijskih analiza, kao i rezultati HEARTSCORE elektronskih tablica za procjenu KV rizika. MS je procjenjivan definicijom Internacionalnog udruženja za dijabetes (IDF).

Rezultati: Najzastupljeniji faktor rizika kod naših ispitanika bila je gojaznost centralnog tipa (62,6%). Pokazalo se da je prema body mass indeksu oko 1/5 odraslog stanovništva Banjaluke gojazno (21,5%). Pojava MS bila je statistički značajno visoko povezana sa stepenom uhranjenosti. Prevalencija MS praćena kroz podgrupe prema prisustvu pojedinih faktora rizika bila je najviša kod ispitanika sa povećanom glikemijom (74,9%). Od svih praćenih KVB u ispitivanoj grupi pokazalo se da je najzastupljenija bila hipertenzija (35,5%), a većina bolesti je statistički značajno bila zastupljenija u grupi sa MS u odnosu na grupu bez MS (infarkt miokarda 7,0%: 1,4%; angina pektoris 11,7%: 3,3%; by pass 2,3%: 0,9%; hipertenzija 58,4%: 21,7%; dijabetes 19,5%: 2,3%; klaukacije intermitens 2,7%: 0,7%).

Zaključci: Najzastupljeniji faktor rizika kod građana Banje Luke je bila centralna gojaznost, a najzastupljenija KVB bila je hipertenzija. Pojava MS pokazala je najveću povezanost sa povećanom glikemijom i dijabetesom. Pokazalo se da je stepen KV rizika povezan sa pojavom MS, a muškarci su u većem KV riziku u odnosu na žene.

S. Savić, G. Tešanović, K. Stanetić

JZU Dom zdravlja Banja Luka

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Klinički vodič "Dijabetes melitus", primjenom najboljeg naučnog dokaza, ima za cilj da pomogne ljekarima pri donošenju odluka i utvrđivanju kriterijuma za postavljanje dijagnoze, menadžment i liječenje ove bolesti.

Cilj rada je utvrditi postizanje optimalne glikoregulacije u odnosu na primjenjivanu i/ili modifikovanu terapiju prema savremenim terapijskim smjernicama.

Metode: Istraživanje je prospektivno-opservaciona studija, provedena od 01. oktobra 2012. do 31. oktobra 2013. u Domu zdravlja Banja Luka, u 60 timova porodične medicine na ispitanicima sa tipom 2 dijabetesa. Nakon odobrenja Etičkog komiteta ustanove i pismenog pristanka ispitanika pristupilo se istraživanju. Za potrebe istraživanja kreirano je pet Istraživačkih obrazaca u koje su upisivani potrebni podaci, kao i biohemijske analize krvi.

Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćen 591 ispitanik sa tipom 2 dijabetes melitusa. Na početku istraživanja insulin nezavisan tip 2 dijabetesa imao je 371 (62,56%) ispitanika, a insulin zavisani tip 2 (37,33%), dok se na kraju trinaestomjesečne studije povećao broj ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa 304 (51,44%), a broj ispitanika sa insulin nezavisnim tipom 2 iznosio je 287 (48,56%) ( $P_{x2}:p<0.001$ ). Na početku istraživanja oralne antidijabetike (OAD) koristio je najveći broj ispitanika 370 (62,61%) ispitanik, kombinovanu terapiju (KT) 148 (25,04%), a najmanji broj ispitanika 73 (12,35%) intenziviranu insulinu terapiju (IIT). Na kraju istraživanja OAD primjenjivalo je 294 (49,75%) ispitanik, KT 176 (29,78%), dok je porasto broj ispitanika na IIT 121 (20,47%) ( $P_{x2}:p<0.001$ ). Vrijednost HbA1c < 6,5% na početku studije je bila najviše zastupljena (18,11%) kod ispitanika koji su koristili OAD, dok je vrijednost HbA1c > 8,5% u najvećem procentu (39,73%) bila prisutna kod ispitanika na IIT ( $P_{x2}:p=0.003$ ). Na kraju studije ispitanici koji su koristili KT ili IIT nisu imali HbA1c > 8,5%, dok je 5 (1,7%) ispitanika na OAD imalo HbA1c > 8,5% ( $P_{x2}:p=0.211$ ). Najveći procenat ispitanika sa IIT na početku (13,70%) i na kraju studije (12,40%) imao je glikemiju < 5,5 mmol/L, dok na kraju studije ni jedan ispitanik nije imao glikemiju > 10,0 mmol/L ( $P_{x2}:p<0.001$ ).

Zaključak: Zahvaljujući primjeni savremenih terapijskih smjernica, tokom trinaestomjesečne studije, modifikovana je terapija u cilju postizanja bolje metaboličke kontrole, te je zabilježen trend povećanja broja ispitanika sa ciljnim vrijednostima HbA1c i glikemije.

Ključne riječi: Klinički vodič, glikolizirani hemoglobin, glikemija.

## OP33\_PREVALENCIA BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE NA PODRUČJU OPŠTINE LAKTAŠI - JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM DANAŠNJICE, DA ILI NE?

naučni rad

Lj. Šormaz, Ž. Pećanac, V. Kukić, Ž. Cvijetić

JZU DZ dr Mladen Stojanović Laktaši

Uvod:Bolesti štitne žlijezde su u porastu ne samo što je dokazano ovim istraživanjem već to potvrđuju i drugi istraživači. Problem predstavljaju poremećaji funkcije, posebno kod trudnica i kardiovaskularnih oboljenja a očekuju se i veći problemi jatrogeno izazvanim uzrocima te subkliničkim stanjima kod opšte populacije gdje se postavlja pitanje da li ih liječiti.

Cilj rada:Cilj ovog rada je da se vidi učestalost bolesti štitne žlijezde na području opštine Laktaši i da li bolesti štitne žlijezde s obzirom da su u porastu predstavljaju ili će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem.Koja je od bolesti štitne žlijezde najučestalija na području opštine. Trend rasta obolijevanja od bolesti štitne žlijezde. Polna i dobna distribucija oboljenja štitne žlijezde. Broj propisanih recepata i cijena koštanja liječenja ovakvih pacijenata.

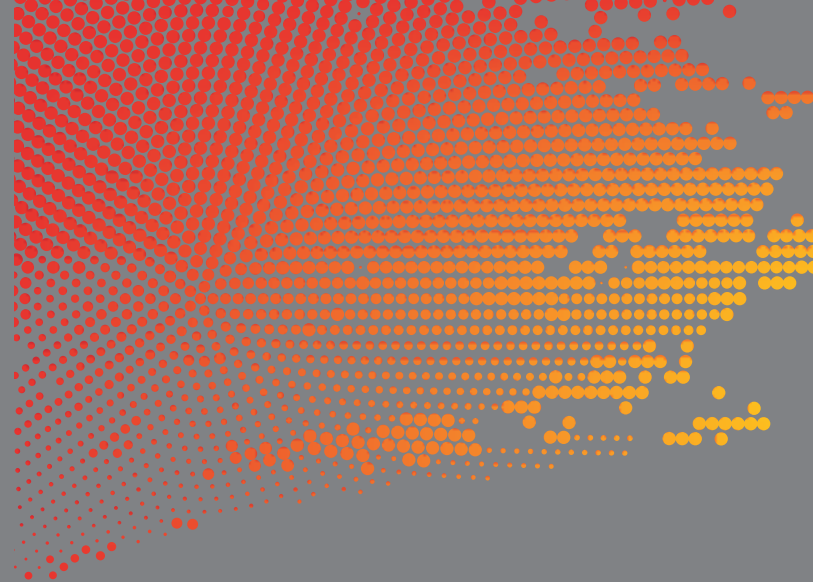
Materijal i metode:Istraživanje je retrospektivna analiza a period posmatranja je od januara 2007. do decembra 2016.godine. Korišten je deskriptivni metod a kao izvor podataka korišteni su elektronski kartoni pacijenata DZ Laktaši koji su registrovani po TPM i kojih je ukupno evidentirano i analizirano 32 551.Od toga je registrovano 4336 oboljelih od neke bolesti štitne žlijezde.

Rezultati:U ovom istraživanju je obuhvaćeno svo stanovništvo opštine Laktaši koje je registrovano u TPM i što čini ukupno 32 551 osoba a od toga uzorak stanovništva koji boluje od neke bolesti štitne žlijezde čini 4336 stanovnika što predstavlja 13,32% od ukupnog stanovništva a to dalje implicira da svaki osmi stanovnik opštine boluje od neke bolesti štitne žlijezde.Od oboljelog stanovništva 89% čini žensko stanovništvo a 11% muško. Analizirajući dobnu i polnu strukturu stanovništva nađeno je da je samo jedan muškarac obolio sa jednom godinom starosti a da svi ostali,odnosno 251 sa 30-64 godine te 170 sa preko 65 godina starosti.Dok je 326 žena oboljelo sa 15-29 godina starosti, najveći broj žena tj.2671 obolijeva u periodu od 30-64 godine te 819 sa preko 65 godina starosti. Iz prikupljenih podataka je utvrđeno da najveći procenat, 28% je bolest E03 tj. druge smanjene funkcije štitne žlijezde a odmah iza toga je oboljenje E04 sa 22% Druga netoksična gušavost.Maligne neoplazme sa 1% su relativno rijetke.Dok povećana funkcija štitne žlijezde E05 čini 6%, upalne bolesti štitne žlijezde čine preko 6%, a relativno je i veliki procenat, oko 8% E 079 Neoznačene bolesti štitne žlijezde što potvrđuju i druga brojna istraživanja. Smanjenu funkciju štitne žlijezde ima 1217 osoba ženskog pola i 140 muškaraca, a sa povećanom funkcijom štitne žlijezde ima 290 žena i 54 muškarca. Iz svega uočenog je vidljivo da je vodeća bolest štitne žlijezde njena smanjena funkcija kako kod muškaraca tako i kod žena što se poklapa i sa drugim studijama koje su rađene. Kad se posmatra trend rasta lako se uoči gotovo eksponencijalan rast broja oboljelih i to sa oko 500 osoba 2007. do 4336 osoba 2016. godine što pokazuje da ukoliko se nastavi ovakav rast bolesti štitne žlijezde će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni pro-

blem.Kao što je ovo istraživanje pokazalo, najčešći uzrok povećanog rada štitne žlijezde je Graves-Basedova bolest (Toksična difuzna struma), koju karakteriše hipertireoidizam (60-80%).Ovo je autoimuna bolest koja se javlja u svim dobnim grupama a koju karakteriše difuzna struma, infiltrativna oftalmopatija te rijetko i pretibijalni miksedem.Toksična multinodularna struma (Plummer-ova bolest) koju karakterišu multipli nodusi u žlijezdi uzrok je hipertireoidizma u 5-15% slučajeva. Uvećanje je često praćeno dislokacijom traheje.Toksični adenom koga karakteriše solitarni nodus tvrdo elastične konzistencije uzrok je hipertireoidizma u 2-10% slučajeva.Nalazi se češće kod mlađih osoba.Subakutni tireoiditis (de Quervain-ov tireoiditis) karakteriše jak bol iznad štitne žlijezde koji iradira prema vilici i ušima a prate ga groznica, malaksalost i subfebrilne temperature. Žlijezda je difuzno uvećana, tvrđa i bolna na palpaciju. Postpartalni tireoiditis koji se javlja u 5-10% žena u prvih 3-6 mjeseci nakon poroda. Blaži simptomi hipertireoidizma se uočavaju kod 5% bolesnica dok se kod ostalih uočavaju simptomi hipotireoidizma.I na kraju lijekovima izazvani tireoiditis: Amiodaron, Litijum karbonat. Hipertireoidizam se razvija u 30-35% bolesnika koji uzimaju neki od ovih preparata. Žlijezda je lakše uvećana, bezbolna.Ostali uzroci hipertireoidizma su mnogo rjeđi.Stečeni hipotireoidizam u koje spadaju:Hashimotov tireoiditis (autoimuni tireoiditis), atrofični tireoiditis (autoimuni tireoiditis), operativno uklonjeno tireoidno tkivo (tireoidektomija, subtotalna resekcija, lobektomija), primjena J<sup>131</sup> u liječenju tireotoksikoza, eksterno zračenje vrata zbog tumora glave/vrata. Svi ostali uzroci su manji od 3%.

Zaključak:U našoj zemlji, a niti u zemljama okruženja nisu rađena istraživanja koja bi potvrdila epidemiološke podatke o hipertireoidizmu (HT).Čitajući dostupnu literaturu da se zaključiti da su i u drugim regionima svijeta ovi podaci veoma oskudni i da se uglavnom odnose na proučavanje HT u određenim kategorijama kao što su žene, graviditet, pušenje, učestalost karcinoma, kardiovaskularne bolesti (terapija Amiodaronom), smanjen ili povećan unos joda.Na osnovu dobijenih epidemioloških podataka da se zaključiti da kod nas nema još pouzdanih i validnih podataka o bolestima štitne žlijezde a posebno o hipertireoidizmu i hipotireoidizmu te bi s toga bilo umjesno uvesti nacionalne registre za bolesti štitne žlijezde te skrining programe na hipertireoidizam bar u ciljnim grupama: trudnice, kardiovaskularni bolesnici (posebno oni na terapiji Amiodaronom).Posebnu pažnju treba posvetiti problemu stresa kao prevalirajućeg negativnog faktora za nastanak bolesti štitne žlijezde kao i uticaje zračenja, ishrane, medikamentozne terapije koji su sigurno uticali na ovakav porast broja oboljenja štitne žlijezde, ali prije svega treba odati i priznanje zdravstvenim profesionalcima koji su uveli nove metode tako da se danas u DZ Laktaši rutinski rade hormoni TSH, FT4,FT3 kao i UZV pregled štitne žlijezde. Sve je to doprinijelo da danas imamo ovakve rezultate koji nas primoravaju da se sa dužnim poštovanjem i uz veliki angažman posvetimo bolestima štitne žlijezde.

Ključne riječi:bolesti štitne žlijezde, epidemiologija.



# POSTER PREZENTACIJE

## PP1\_SPONTANA TRUDNOĆA KOD TARNER MOZAICIZMA S PRETHODNIM REKURENTNIM SPONTANIM POBAČAJIMA. *prikaz slučaja*

G. Malešević<sup>1</sup>, M. Brkić<sup>2</sup>, A. Grbić<sup>1</sup>, V. Soldat-Stanković<sup>1</sup>, B. Carić<sup>1</sup>, T. Knežević<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1</sup>

1 Odjeljenje centar za dijabetes sa endokrinologijom, Univerzitetsko klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Zdravstvena ustanova Talmma Medic, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Tarnerov sindrom predstavlja potpuni ili parcijalni nedostatak jednog X kromosoma koja rezultuje disgenezu jajnika. Šanse za spontane trudnoće u Tarnerovom sindromu su rijetke, moguće su u 2% slučajeva i ishod se najčešće završava pobačajima. Mogu se ostvariti kod bolesnica s mozaikom kariotipa koji sadrži 45.X/46.XX. Prikazali smo pacijentkinju starosti 39.godina TT 113 kg, TV 161 u X nedelji trudnoće sa tipom 2 dijabetesa. Predhodne dvije trudnoće ostvarene spontano i završene spontanom abortusom u IX i XIII nedelji. Dijagnoza dijabetesa tip 2 postavljena 2015 godine na terapiji metforminom. Hospitalizuje se na Odjeljenje centra za dijabetes sa endokrinologijom zbog loše glikoregulacije i uvođenja insulinske terapije. Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobija se podatak o urađenom kariogramu 2008. godine koji pokazuje kariotip:45.X/46.XX što odgovara Tarner mozaicizmu, ali navedeni rezultati do hospitalizacije nisu evaluirani te u medicinskoj dokumentaciji izostaje dijagnoza Tarnerovog sindroma. Kod pacijentkinje uredan status kardiovaskularnog sistema uz koegzistiranje arterijske hipertenzije i uredan status štitne žlijezde. Detektuje se heterozigotna mutacija u genu za MTHFR što odgovara urođenoj trombofiliji. Kod osoba sa mozaicizmom fenotip ne mora da sadrži karakteristične stigmatе koje karakterišu Tarnerov sindrom. Mogu da imaju normalni pubertetski razvoj, redovne menstrualne cikluse, ali i rekurentne spontane abortuse, rođenje mrtvorodne djece ili novorođenčadi sa kongenitalnim malformacijama. Kod žena sa rekurentnim spontanom abortusima treba razmotriti postojanje Tarner sindroma sa mozaicizmom u cilju određivanja terapijskih modaliteta za postizanje fertiliteta.

## PP2\_SEPTO-OPTIČKA DISPLAZIJA KAO UZROK KONGENITALNOG HIPOPITUITARIZMA *prikaz slučaja*

V. Soldat-Stanković<sup>1,2</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>, B. Carić<sup>1,2</sup>, G. Malešević<sup>1,2</sup>, A. Grbić<sup>1,2</sup>, M. Brkić<sup>2,3</sup>

1 UKC Republike Srpske Banja Luka, Klinika za unutrašnje bolesti

2 Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci

3 ZU "Talmma medic" Banja Luka

Septo-optička displazija (SOD) je klinički heterogeno oboljenje koje karakteriše udružnost hipoplazije optičnog nerva, hipoplazije hipofize i defekta srednje linije mozga, uključujući odsustvo korpus kalozuma i septum pellucidum-a. Najmanje dve od tri komponente klasične trijade su neophodne za postavljanje dijagnoze ove rijetke kongenitalne anomalije.

Prikazan je slučaj pacijenta K.D., koji je prvi put endokrinološki evaluiran u dobi od 35 godina. Kliničkim pregledom pacijent normalne visine i uhranjenosti, lice hipogonadno sa odsustvom brade i brkova, maljavost po cijelom tijelu oskudna, hipotrofija testisa (volumen <5 ml). U laboratorijskim analizama normocitna normohromna anemija. Koštana gustina smanjena u zoni osteoporozе. Endokrinološkim ispitivanjem dijagnostikovana kompletna hipopituitarizam. Vizualizacijom selarne regije nađena parcijalna agenezija korpus kalozuma i agenezija septum pellucidum-a, empty sella, bez jasne diferencijacije tkiva adeno i neurohipofize uz hipoplaziju hipotalamusa. Pregledom očnog dna optički diskovi normalne veličine, uz temporalno bljedilo. Vidna oštrina očuvana, uz nespecifične periferne defekte u vidnom polju.

Iako rijetka, SOD je važan uzrok kongenitalnog hipopituitarizma. Približno 30% pacijenata ima sve odlike septo-optičke hipoplazije (hipoplazija optičkog nerva, defekti srednje linije mozga, hipopituitarizam). Kod većine pacijenata najčešće je prisutno dvije od tri karakteristike, pri čemu je najrjeđa kombinacija hipopituitarizma sa defektima srednje linije. Hipopituitarizam se manifestuje različitim stepenom hormonske deficijencije, od izolovanog deficita jednog hormona do panhipopituitarizma. Takođe, deficit hormona može evoluirati tokom vremena. Neki pacijenti zadrže normalnu brzinu rasta uprkos ne-normalnostima GH osovine, što predstavlja sindrom paradoksalnog "rasta bez hormona rasta". To je bio slučaj i kod ovog pacijenta, a pripisuje se dejstvu insulinu i neidentifikovanih faktora stimulacije rasta.

Ključne riječi: septo-optička displazija, hipopituitarizam

G. Bukara-Radujković<sup>1</sup>, V. Miljković<sup>1</sup>

1 Klinika za dječije bolesti Banja Luka

Kongenitalna adrenalna hiperplazija je autosomno recesivno oboljenje, kod kojeg je u više od 95% oboljelih postoji nedostatak enzima P450c21 specifičnog za 21- hidroksilaciju (21-OH), odnosno konverziju 17-hidroksiprogesterona u 11-deoksikortizol. Posljedica je mutacije u CYP21 genu koji je smješten na kratkom kraku šestog hromozoma. Nedostatak 21-hidroksilaze rezultuje deficitom glukokortikoida i mineralokortikoida. Ovo vodi ka hipersekreciji ACTH iz hipofize, hiperplaziji kore nadbubrežnih žlijezda, akumulaciji steroidnih prekursora i porastu androgena. Liječenje kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH) zahtijeva primjenu glukokortikoida i mineralokortikoida kako bi blokirali deficit enzima 21- hidroksilaze. Hidrokortizon je lijek izbora kod djece. Izuzetno je značajno da 24- satni profil hidrokortizona bude dobro određen i titriran pojedinačno prema svakom pacijentu jer je raspored uzimanja terapije individualno različit zbog poluživota kortizola koji se kreće u rasponu od 40 do 225 minuta. Varijacije mogu biti individualne (stalne) ili sekundarne (prolazne) u toku puberteta. U ovom radu ćemo prikazati četiri pacijenta sa deficitom 21-hidroksilaze sa gubitkom soli u periodu od 1994. do 2017. godine, njihov različit pristup i saradnju sa ljekarom u prihvatanju bolesti i redovnom uzimanju hidrokortizona, kao i svim posljedicama neadekvatne supresije androgena što je dovelo do niskog rasta, prijevremenog puberteta, virilizacije, smanjenja gustine kostiju, kardiovaskularnih komplikacija i psiholoških problema kod oboljelih. Uprkos adekvatnoj supstitucionoj terapiji kontrola KAH je često teška. Prije zaključka da loše kontrolisan KAH predstavlja slabu saradnju oboljelog pažnju bi trebalo usmjeriti na farmakologiju hidrokortizona. Terapija bi trebala biti usmjerena na češće davanje 3-4 puta dnevno ili primjenu putem infuzione pumpe. Takođe uvođenje skrininga novorođenčadi na KAH dovelo bi do prevencije adrenalne krize i smrtnog ishoda u slučaju neprepoznate i neliječene bolesti.

D. Mandić<sup>1</sup>, V. Soldat-Stanković<sup>1</sup>, L. Nežić<sup>2</sup>

1 UKC Republike Srpske Banja Luka, Klinika za unutrašnje bolesti

2 Medicinski fakultet Univerzitet u Banjaluci

Uvod: Udržena pojava autoimune nadbubrežne insuficijencije sa autoimunom bolesti štitne žlijezde i/ili prisustvom autoimunog dijabetes melitusa tipa 1 definiše autoimuni poliglandularni sindrom tipa 2 (APS 2). Često se uz spomenute komponente nalaze udružene i mijastenija gravis, celijačna bolest, hipogonadizam, perniciozna anemija i bilijarna ciroza. Međutim, do sada su rijetko opisani slučajevi pancitopenije udružene sa APS 2.

Prikaz bolesnika: Kod bolesnice stare 37 godina, sa izraženom pancitopenijom prethodno je dijagnostikovana primarna nadbubrežna insuficijencija i hronični tireoiditis uz niske vrijednosti slobodnog tiroksina (FT4) i povišene vrijednosti tireostimulišućeg hormona (TSH). Imunološka geneza je dokazana nalazom antitijela na tiroidnu peroksidazu i tireoglobulin. Takođe, utvrđena je celijakija uz verifikovana antiglijadinska antitijela. Pacijentica je dugo godina bila na supstitucionoj terapiji (hidrokortizon i levotiroksin). Pojava pancitopenije inicijalno je shvaćena kao perniciozna anemija. Zbog nepostizanja stabilizacije parametara periferne krvi, urađena je aspiracija i biopsija koštane srži. U aspiratu je utvrđena hipocelularnost uz urednu citogenetsku analizu ćelija koštane srži, a kulturom ćelija da je rast stimulisanih prethodnika hematopeze ispod granica fiziološke vrijednosti. Patohistološkom analizom biopsije koštane srži je utvrđena celularnost svega 35% uz depleciju mijelo i megakariocitopoeze i dominaciju megaloidne eritrocitoze. Na osnovu svih urađenih analiza je utvrđeno da se radi o teškoj formi aplastične anemije u okviru APS tipa 2 i započeta primjena antitimocitnog globulina (ATG).

Zaključak: Iako se poliglandularni sindrom može shvatiti kao kombinovana endokrinopatija koja se liječi hormonskom nadomjesnom terapijom, simptomi APS mogu biti ozbiljni i životno ugrožavajući, kao u prikazanom slučaju. Zato je neophodno rano prepoznati APS kao sistemsku autoimunu bolest i u ozbiljnim slučajevima primjeniti imunosupresive u terapiji.

## PP5\_POVOLJAN UTICAJ INSULINA DEGLUTEKA NA ATAKE TEŠKE HIPOGLIKEMIJE U NESTABILNOM DMT2 *prikaz slučaja*

M. Brkić, G. Malešević, A. Grbić, S. Popović Pejičić, Z. Vrhovac, Z. Dardić  
ZU "Talmma medic", Medicinski fakultet u Banjoj Luci

"Nestabilni dijabetes" ili "brittle" dijabetes, karakteriše se frekventnim, izraženim i teško objašnjivim oscilacijama u vrednostima šećera: od po život ugrožavajućih hipoglikemija do teških i prolongiranih hiperglikemija. U odraslih se nastanak ove forme IDDM uglavnom objašnjava nepridržavanjem dogovorenih modusa ponašanja i lečenja, "nesaradnjom". Nestabilnost bolesti može biti indukovana i drugim razlozima: velikom emocionalnom nestabilnošću što je u naše pacijente bio glavni razlog. Nakon uspostavljanja "programirane" ishrane i fizičke aktivnosti, uvedene intenzifikovane insulinske terapije sa vrlo niskim vrijednostima insulina nakon terapije sa predmiješanim insulinom (Novo Rapid +Detemir; NovoRapid +Glargin; Apidra +Glargin) i dalje su vrijednosti glikemije u jednom danu bile od 1,5 mmol/l neovisno o dobu dana ili obroku do 28 mmol/l. U početku izrazito niska hipoglikemija tretirana je u SHP nakon gubitka svijesti, a u posljednje vrijeme nije više prepoznavala niti imala reakciju organizma ni na vrijednost od 1,5 mmol/l. Što ukazuje na razvoj dijabetičke autonomne neuropatije i zbog toga je pacijentica bila vitalno ugrožena. Po uvođenju intenzifikovane terapije (NovoRapid +Insulin Deglutek) došlo je do značajne redukcije hipoglikemijskih ataka i unazad 4 mjeseca nije imala ni jednu vrijednost ŠUK-a 1,5 mmol/l u odnosu na prethodni period i osjeća se, "kako ona navodi sa više energije u tijelu". Navedeno je u skladu sa već postojećim studijama: BEGIN ONCE LONG, Inzulin naive Once long studiji, BBT – BB T2 studiji. Činjenica je da je to kratak period i da je neophodno i dalje voditi učestali nadzor nad pacijentkinjom i tražiti najadekvatniji terapijski modalitet kako se ne bih ugrozio život pacijenta zbog ozbiljnih hipoglikemijskih ataka zbog značajno razvijene dijabetičke autonomne neuropatije.

Ključne riječi: hipoglikemija, insulin deglutek

## PP6\_PRIMJENA GLP-1 ANALOGA KOD PACIJENTA SA UDRUŽENOM HIPOTALAMUSNOM GOJAZNOSTI I ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2 *prikaz slučaja*

B. Carić<sup>1,2</sup>, J. Malinović Pančić<sup>1,2</sup>

1 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti  
2 Medicinski fakultet Banja Luka

Kraniofaringeomi su rijetki tumori, sa incidencom od 0.5 do 2 na million stanovnika godišnje. U viskom procentu oboljelih, tumor ili liječenje tumora dovode do oštećenja periventrikularnog i suprahijazmatičkog jedra zbog čega dolazi do razvoja hipotalamusne gojaznosti i pratećih metaboličkih poremećaja, koji zaostaju i nakon hirurške resekcije tumora.

Bez obzira na brojna istraživanja novih terapijskih pristupa, još uvijek ne postoji zvanična naučna saglasnost o efikasnom liječenju (farmakološkom ili barijatrijskom) hipotalamusne gojaznosti. Zoicas F i saradnici su prikazali uspješno smanjenje tjesne mase kod pacijenata sa udruženim kraniofaringeomom i ŠBT2, primjenom agonista GLP-1 receptora. Mehanizam kojim GLP-1 analozi utiču na smanjenje tjelesne mase još uvijek nije rasvijetljen.

Prikazujemo slučaj pacijenta kojem je dijagnoza kraniofaringeoma postavljena u 31. godini života nakon naglo nastale glavobolje, praćene povraćanjem i gubitkom svijesti. CT pregledom je uočena ekspanzivna, cistična promjena dimenzija 25x27x21 mm supraselarno uz kompresiju hipofize. Tri godine prije postavljanja dijagnoze pacijent je imao izrazito pojačan apetit zbog čega se ugojio oko 20 kilograma, a tome je slijedila pojava arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije i ŠBT2. Šest mjeseci pred nastalu krizu svijesti primjetio oslabljenu potenciju i izraženu pospanost. Po resekciji tumora (PH: Craniopharyngeoma papillare, WHO gradus I), endokrinološko testiranje pokazalo panhipopituitarizam i neregulisanu šećernu bolest (HbA1c 10.3%) uz BMI 31.9 kg/m<sup>2</sup>. Uvedena supstituciona hormonska terapija a u terapiju dijabetesa uveden liraglutid. Na kontrolnom pregledu tri mjeseca kasnije, pacijent navodi smanjenje apetita, gubitak 5 kg tjelesne mase i HbA1c od 7.4%.

Potrebna su dalja istraživanja i rezultati randomizovanih studija kako bi se dokazala efikasnost liječenja hipotalamusne gojaznosti primjenom GLP-1 analoga.

## PP7\_ULOGA CISTATINA C KAO MARKERA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIPA 2

naučni rad

I. Risović, S. Popović Pejičić, V. Vlatković

Internacionalni dijaliza centar

Uvod. Cistatin C je niskomolekularni protein, koji se filtrira u glomerulima, reapsorbira u tubulima, ne vraća se u cirkulaciju, te zbog ovoga predstavlja pouzdan parametar za procjenu bubrežne funkcije. Nedavna istraživanja su pokazala da bi cistatin C mogao biti marker za kardiovaskularne bolesti (KVB) neovisno od stanja bubrežne funkcije.

Cilj rada. Odrediti promjene serumskog cistatina C u zavisnosti od prisustva KVB kod oboljelih od DM tipa 2.

Metode rada. Studija je obuhvatila 75 ispitanika koji su bili podjeljeni u dvije grupe: 45 oboljelih od DM tipa 2, od toga 30 oboljelih bez KVB i 15 oboljelih sa KVB, i 30 zdravih ispitanika. Za statističku analizu korišćen je MS Office Excel i Word 2007. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05.

Rezultati. Oboljeli od DM tipa 2 sa KVB imali su statistički značajno više vrijednosti cistatina C ( $1,37 \pm 0,41$ ) u odnosu oboljele bez KVB ( $1,17 \pm 0,64$ ),  $p < 0,05$ . Više vrijednosti cistatina C bile su udružene sa dužim trajanjem bolesti, slabom regulacijom glikemije i krvnog pritiska, te oslabljenom bubrežnom funkcijom. Vrijednosti cistatina C kod obe grupe oboljelih od DM su pokazale statistički značajnu direktnu korelaciju sa faktorima rizika za KVB, poput sistolnog krvnog pritiska ( $r = 0,37$  vs.  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), statistički značajnu obrnutu korelaciju sa vrijednostima HDL holesterola ( $r = -0,45$  vs.  $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ), a direktnu korelaciju sa vrijednostima triglicerida ( $r = 0,51$  vs.  $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

Zaključak. U ovom istraživanju, uočene su povišene vrijednosti cistatina C kod oboljelih od DM sa KVB. Cistatin C je pokazao dobru korelaciju sa faktorima rizika za KVB kod oboljelih od DM.

Ključne riječi: Diabetes mellitus, cistatin C, kardiovaskularne bolesti

## PP8\_BUBREG KAO ENDOKRINI ORGAN – SUPSTITUCIONA TERAPIJA ERITROPOETINOM

stručni rad

D. Vojvodić, V. Vlatković, B. Gašić, M. Grujičić, D. Zrnić-Mićić, G. Topić

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

Uvod. Endokrinu funkciju bubrezi ispunjavaju lučenjem hormona eritropoetina (EPO), kalcitriola i renina, te aktivacijom provitamina D. Eritropoetin je glikoprotein, molekulske težine 30 kD. Sastavljen je od 165 aminokiselina. Kod odraslih EPO se najvećim dijelom stvara u intersticijskim peritubulskim ćelijama. Sintezu EPO potiču hipoksija i/ili anemija. Kada je funkcija bubrega oštećena smanjeno je stvaranje EPO i javlja se anemija. Primjenom rekombinovanog humanog EPO nadoknađuje se ovaj nedostatak i umanjuje se potreba za transfuzijama. Kod većine bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću ova potreba je stalna.

Cilj rada. Ispitati kvalitet i adekvatnost supstitucione terapije sekundarne anemije primjenom rekombinovanog humanog EPO kratkog dejstva i EPO produženog dejstva (depo EPO), kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi.

Bolesnici i metode. Retrospektivno-prospektivnom uporednom kliničkom studijom u trajanju od 6 mjeseci obuhvaćeno je 25 bolesnika na kontinuiranoj ambulatornoj peritoneumskoj dijalizi (CAPD), podijeljenih u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 13 bolesnika kod kojih je u terapiji anemije primjenjen kratkodjelujući eritropoetin beta. U drugoj grupi (12 bolesnika) je primjenjen depo preparat metoksi polietilen glikol EPO beta. Parametri kvaliteta liječenja: doza lijeka, postignuta vrijednost hemoglobina (Hgb), Fe, TIBC, feritina u serumu i kvalitet terapije CAPD-a praćeni su 0, 3 i 6 mjeseca. Za analizu parametarskih obilježja je korišćen F - test, prag značajnosti bila je vjerovatnoća od 0,05.

Rezultati rada. Vrijednosti Fe, TIBC i feritina u serumu u obje grupe su bile na gornjoj granici ili veće od preporučenih, ukazujući na dobre rezerve Fe. Trend kretanja Hgb tokom perioda praćenja pokazao je da su početne vrijednosti Hgb u drugoj grupi bile značajno niže od vrijednosti kod prve grupe, kao i da su imale trend porasta. Vrijednosti Hgb kod pacijenata u prvoj grupi su pokazivale trend održavanja. Trendovi potrošnje rekombinovanog humanog EPO u obje grupe su bili opadajući.

Zaključak. Primjenom EPO kratkog dejstva i depo preparata rekombinovanog humanog EPO anemija je adekvatno korigovana u obje grupe. Kod svih ispitanika postignute su ciljne vrijednosti Hgb, bez obzira na vrstu rekombinovanog humanog EPO koji je primjenjen u terapiji.

Ključne riječi: bubreg, eritropoetin, anemija

## PP9\_PROCIJENA STEPENA GLIKOREGULACIJE I KVALITETA SAMONJEJE OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUS-A TYP 2

stručni rad

S. Savić, K. Stanetić, J. Mitrović, I. Bejzurić, S. Janković, M. Volaš Tovirac

JZU Dom zdravlja Banja Luka Medicinski fakultet Banja Luka

Uvod: Dijabetes melitus (DM) tip 2 je hronična bolest koja zahtijeva kontinuiranu medicinsku njegu sa multifaktorijalnom strategijom liječenja. Od ključne važnosti su podrška i edukacija pacijenata o samokontroli svoje bolesti u cilju postizanja dobre glikoregulacije i prevencije komplikacija.

Cilj: Utvrditi stepen postizanja optimalne glikoregulacije i procjeniti kvalitet samonjeje kod oboljelih od tipa 2 dijabetesa.

Metode: Istraživanje je obavljeno po tipu prospektivne studije u ambulantama porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka u periodu od 01.oktobra do 31.decembra 2016. Podaci su prikupljeni anketiranjem pacijenata i uzimanjem podataka iz elektronskih zdravstvenih kartona. Za procjenu kvaliteta samonjeje oboljelih od tipa 2 dijabetesa primjenjivan je anketni upitnik DSMQ (The Diabetes Self-Management Questionnaire). Ovaj upitnik sadrži 16 pitanja koja su grupisana u pet subskala, na osnovu kojih se procjenjuje stepen glikoregulacije, dijetetski režim, fizička aktivnost, korišćenje zdravstvenog sistema i briga o sebi. Subskale su se ocjenjivale na skali od 0 (kao najniža ocjena) do 10 (kao najviša ocjena).

Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćeno 215 pacijenata oboljelih od DM tip 2. Insulin nezavisnih ispitanika bilo je 130 (60,5%), a insulin zavisnih 85 (39,5%). Vrijednosti HbA1c

Ključne riječi: Diabetes mellitus tip 2, stepen glikoregulacije, kvalitet samonjeje, DSMQ.

## PP10\_FINDRISC UPITNIK KAO METODA SKRINIGA DIJABETES MELLITUSA TIP 2 NA PRIMARNOM NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

naučni rad

S. Savić<sup>1</sup>, B. Stojković<sup>2</sup>, Ž. Bošnjak<sup>3</sup>, G. Tešanović<sup>1</sup>, K. Stanetić<sup>1</sup>

1 JZU Dom zdravlja Banja Luka, Medicinski fakultet Banja Luka

2 JZU Dr Vuković Prnjavor

3 JZU Mediocare Banja Luka,

Uvod: Dijabetes melitus tip 2 ima karakteristike savremene epidemije, sa prevalencijom od 415 miliona u svijetu tokom 2015. godine. Prema predviđanjima Međunarodne federacije za dijabetes očekuje se porast broja oboljelih oko 642 miliona do 2040. godine, ukoliko se ne primjene mjere u prevenciji dijabetesa.

Cilj: Procjeniti desetogodišnji rizik za oboljevanje od tipa 2 dijabetes melitusa, kod pacijenata na primarnom nivou zdravstvene zaštite, upotrebom FINDRISC upitnika.

Metode: Istraživanje je prospektivno-deskriptivna studija, provedena na 506 odraslih ispitanika koji ne boluju od dijabetesa, registrovana u četiri tima porodične medicine u Domu zdravlja Banja Luka i dva tima porodične medicine u JZU "Mediocare" Banja Luka, u periodu od 20. oktobra 2015. do 30. aprila 2016. godine. FINDRISC upitnik je korišten za procjenu razvoja tip 2 dijabetesa u narednih deset godina.

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 506 ispitanika 216 (42,7%) muškaraca i 290 (57,3%) žena. Nizak rizik za nastanak dijabetes melitusa tip 2 u narednih deset godina imalo je 109 (21,5%) ispitanika, lako povišen rizik 199 (39,3%) ispitanika, umjeren rizik 100 (19,8%) ispitanika, visok rizik 87 (17,2%) ispitanika, dok je vrlo visok rizik za nastanak dijabetesa imalo 11 (2,2%) ispitanika. Najveći broj 57 (53,8%) ispitanika u dobnoj grupi do 45 godina imao je nizak rizik, u dobnoj grupi od 45-54 godina najveći broj 59 (48,0%) ispitanika je imao lako povišen rizik, dok je u dobnoj grupi iznad 64 godina najveći broj 29 (25,2%) ispitanika imao umjeren rizik, 36 (31,3%) ispitanika visok rizik i 5 (4,3%) ispitanika vrlo visok rizik ( $p < 0.01$ ).

Zaključak: Najveći procenat ispitanika (39,3%) je imao lako povišen rizik za razvoj dijabetes melitusa tip 2 u narednih deset godina (1 od 25 osoba će oboljeti od dijabetesa) utvrđen FINDRISC upitnikom. Kroz svakodnevni ambulantni rad potrebno je identifikovati visokorizične slučajeve u populaciji, povećati svijesti građana o faktorima rizika od šećerne bolesti i promjeni životnog stila.

Ključne reči: FINDRISC upitnik, diabetes mellitus typ 2.



## PP11\_UPOTREBA PAID UPITNIKA KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

stručni rad

V. Petrović<sup>1</sup>, V. Vidaković<sup>2</sup>, N. Jelisavac<sup>3</sup>

1 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjaluci; Dom zdravlja Banja Luka

2 JZU Dom zdravlja Prijedor

3 Dom zdravlja Banja Luka

Uvod: Dijabetes melitus (DM) je hronična nezarazna bolest sa velikim pandemijskim potencijalom. Procjena psihosocijalnih potreba treba biti dio redovnog medicinskog praćenja bolesnika. Upitnik o problematičnim područjima u šećernoj bolesti (engl. Problem Areas In Diabetes Questionnaire- PAID) je noviji instrument kojim se mjere psihosocijalni rezultati tretmana šećerne bolesti. Prve kvantitativne podatke koji se odnose na stavove, želje i potrebe osoba sa DM dala je istoimena studija (engl. Diabetes, Attitudes, Wishes and Needs- DAWN) kao napor da se poboljša ishod liječenja. Cilj: Utvrditi prisustvo distresa kod pacijenata oboljelih od DM i njegovu povezanost sa metaboličkom kontrolom. Metode: Istraživanje predstavlja prospektivnu studiju u vremenu od 01.01.2016. do 30.04.2016. u Edukativnom centru porodične medicine Doma zdravlja u Banjaluci. Za potrebe istraživanja razvijen je anketni upitnik u koji je pored ličnih podataka, trajanja bolesti, komplikacija, vrijednosti laboratorijskih analiza bio uključen i PAID upitnik. Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 113 ispitanika (63 muškarca, 50 žena). Oko polovine ispitanika, njih 50 (49,6%) bilo je srednje životne dobi. Dominiraju ispitanici sa tip 2 DM (91,12%). Prema ukupnom skorom PAID upitnika najviše ispitanika, njih 64 (56,6%) ima umjeren nivo emocionalnog distresa. Potvrđena je povezanost pojave distresa sa pojavom mikrovaskularnih komplikacija. Zaključak: Kod naših ispitanika pojava emocionalnog distresa je bila visoka, što ukazuje na značaj primjene PAID upitnika u liječenju pacijenata sa DM, te potrebe multidisciplinarnog pristupa u tretmanu bolesti, uključujući i psihijatra.

Ključne riječi: dijabetes melitus, emocionalni distres, PAID upitnik

## PP12\_HIPERINSULINEMIJSKA HIPOGLIKEMIJA KOD 71-GODIŠNJEG PACIJENTA SA POSTAVLJENOM SUMNjom NA HIPERPLAZIJU B-ĆELIJA TIJELA I REPA PANKREASA-PRIKAZ SLUČAJA

prikaz slučaja

J. Malinović Pančić<sup>1,2</sup>, B. Carić<sup>1,2</sup>, B. Popović<sup>3</sup>

1 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

3 Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

B-ćelije pankreasa su programirane da na promjene koncentracije glukoze u plazmi reaguju sekrecijom insulina. Sekrecija insulina je precizno regulisana te u fiziološkim uslovima koncentracije glukoze našte bivaju održavane u rasponu 3,5-5,5 mmol/L. Kod hiperinsulinemijske hipoglikemije dolazi do poremećaja regulacije lučenja insulina te insulinska sekrecija se nastavlja i pri niskim koncentracijama glukoze. Kod odraslih hiperinsulinemijska hipoglikemija je uzrok 0,5-5,0% hipoglikemija i posljedica je ili  $\beta$ -ćelijskih tumora (insulinoma) ili  $\beta$ -ćelijske hiperplazije. Brza dijagnoza i terapija je esencijalna u prevenciji akutnih i hroničnih komplikacija hipoglikemije, naročito na nivou CNS-a.

Prikazuje se 71-godišnji pacijent koji je prethodno dijagnostički obrađivan na primarnom nivou zdravstvene zaštite zbog učestalih epizoda kriza svijesti, slabosti i odsutnosti u trajanju od tri godine prije hospitalizacije. Nakon ustanovljenih refrakternih hipoglikemija upućen na naše odjeljenje gdje se dokaze endogeni hiperinsulinizam 72-časovnim testom gladi. Endoskopskom ultrasonografijom je postavljena sumnja na hiperplaziju  $\beta$ -ćelija tijela i repa pankreasa. Scintigrafija I-131 okreotidom somatostatinskih receptora je bila negativna. Kalcijumskom stimulacijom arterija pankreasa sa uzorkovanjem insulina se iz vene lienalis dobija jasan gradijent insulina te se predlaže distalna pankreatektomija koju pacijent odbija. U terapiju uveden inhibitor kalijumskih kanala-Diazoksid na koji dolazi do smanjenja subjektivnih tegoba bez registrovanja hipoglikemija.

Ključne riječi: hiperinsulinizam, hipoglikemija

J. Malinović Pančić<sup>1,2</sup>, B. Carić<sup>1,2</sup>

1 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti

2 Medicinski fakultet Banja Luka

Termin poliglandularni autoimuni sindrom (PAS) se koristi kada postoji disfunkcija dvije ili više endokrinih žlijezda udružena sa cirkulišućim organspecifičnim antitijelima usmjerenih na uključene žlijezde. Neufeld i Blizzard PAS klasifikuju na dvije kategorije: tip I i tip II uz pridodatu kategoriju, tip III koja ne uključuje adrenalni korteks. PAS III uključuje nekoliko autoimunih oboljenja (autoimuni tireoiditis, imunološki posredovan dijabetes melitus, pernicioznu anemiju, vitiligo, alopeciju areatu i mnoge druge) i dijeli se u četiri podkategorije.

Prikazujemo 44-godišnjeg pacijenta koji je u avgustu 2016.godine hospitalizovan na naše odjeljenje zbog sumnje na poliglandularni autoimuni sindrom. 2013.godine u više navrata gastroenterološki obrađivan te se ustanovi postojanje primarne hemohromatoze (homozigot na mutaciju p C282Y u genu HFE), Kronove bolesti i celijakije, kao i kandidijaze u maju 2016. Na našem odjeljenju se endokrinološkim testiranjem ustanovi postojanje autoimunog tireoiditisa (anti-Tg 207,1 IU/ml; antiTPO 141.0 IU/ml) bez poremećaja funkcije štitne žlijezde te postojanje insulinske rezistencije.

Ključne riječi: hemohromatoza, kronova bolest, kandidijaza, celijakija, tireoiditis, PAS

V. Jelača, A. Jevrić

JZU "Dr Mladen Stojanović" Prijedor

Tromjesečno paraćenje 34 pacijenta: 20 Ž i 14 M. Među njima su pacijenti diabetes typ I i diabetes typ II. Do sada neregulisane glikemije i visoke vrijednosti HbA1C, a kod nekih registrovane dnevne i noćne hipoglikemije. Među ovim pacijentima se nalaze i pacijenti koji duži vremenski period boluju od SBVT, koji su zbog svoje osnovne terapije u konstantnim hiperglikemijama, kao i određeni broj pacijenata koji ima i do sada promjenjeno više vrsta insulina, a nije postignuta dobra glikoregulacija. Praćenjem ovih pacijenata za 10 dana, mjesec dana, 2 mjeseca i na kraju 3 mjeseca smo dobili bolju glikoregulaciju i kod većine pacijenta je ukupna doza insulina najčešće smanjena za 20%. Zaključak: Pored bolje glikoregulacije od svih pacijenata smo dobili povratnu informaciju o subjektivnom i objektivnom poboljšanju.

Ključne riječi: Primjenom degludeka poboljšanje kvaliteta života pacijenata

V. Jelača, A. Jevrić

JZU "Dr Mladen Stojanović" Prijedor

Pacijent D.E. 1963. god. trgovac. Dijabetičar od 2013. god. na OAD, od novembra 2014. na insulinskoj terapiji koja je uključena zbog loše glikoregulacije i HbA1C 12,2%. TT 72 Kg, TV 166 cm, BMI 25%. Komorbiditeti: HTA, hiperlipidaemia. Uključeni bifazni insulinski analozi u dvije doze, prvi kontrolni HbA1C 6,1%, dobila 9 kg na TT. Nakon 3 mjeseca HbA1C 13,3% i ŠUK našte 18. Pacijentica prevedena na IIT. Na kontroli zbog loše glikoregulacije i visokog HbA1C uvodi se degludek u kombinaciji sa brzodjelujućim insulinom u dozi 10+10+10 i 32 j degludeka. Nakon 10 dana vrijednosti glikemije se kreću od 5,9 našte do max 6,5, a dva sata nakon obroka 6,2 i registruju se u toku dana i u toku noći hipoglikemije. Koriguje se terapija i sada je na th brzodjelujućeg insulina prije ručka 4 j i degludeka 24 j. Zaključak: Pacijentica praćena posljednjih 2,5 god., ordinirani različiti insulini i jedino primjenom degludeka uspjela se postići dobra glikoregulacija, HbA1C 8,1%

Ključne riječi: Sa degludekom do cilja

N. Filipović-Subotić<sup>1</sup>, A. Grbić<sup>2</sup>

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

2 Klinika za unutrašnje bolesti, Odeljenje endokrinologije sa internom medicinom, UKCRS Banja Luka, Medicinski fakultet Banja Luka

UVOD: Cushingov sindrom je klinička manifestacija dugotrajnog hiperkortizolizma u vidu karakterističnih promena u kliničkoj slici. Suprafiziološke doze glikokortikoida, pored efekata na metabolizam, dovode i do nespecifične imunosupresije sa povećanom sklonošću infekcijama, koje mogu da dovedu i do teških respiratornih infekcija, pa i komplikacije u vidu ARDS-a.

CILJ je prikazati pacijentkinju sa hipersekretornim tumorom nadbubrežne žlezde i Cushingovim sindromom koji se tokom hospitalizacije i preoperativne obrade komplikuje akutnim respiratornim distres sindromom.

PRIKAZ SLUČAJA: Pacijentkinja starosti 44 godine hospitalizovana je na endokrinologiji, gde je na osnovu anamneze, kliničke slike, laboratorijskih analiza i endokrinoloških testova postavljena dijagnoza Cushingovog sindroma. CT pregledom abdomena verifikovan je tumor desne nadbubrežne žlezde. U kliničkoj slici verifikovana je gojaznost po centralnom tipu, facies lunata, ljubičaste strije po koži lica i abdomena, maljavost muškog tipa po koži lica, prisutan otok levog skočnog zgloba, te neregulisana arterijska tenzija kod prijema 170/120 mmHg. Neposredno pred planirani premeštaj na hirurgiju dolazi do komplikacije u vidu bolničke respiratorne infekcije, koja se manifestovala postepeno sve izraženijom dispnejom, kašljem, temperaturom uz pogoršanje auskultatornog nalaza na plućima iz sata u sat, te promenama na RTG u vidu bilateralne konsolidacije parenhima, Pacijentkinja je premeštena u jedinicu intenzivne medicine zbog razvoja ARDS-a i teške respiratorne insuficijencije gde nakon kratkotrajnog intenzivnog tretmana dolazi do exitus letalis.

ZAKLJUČAK: Prikazan je slučaj pacijentkinje kod koje se funkcionalno aktivni tumor nadbubrežne žlijezde sa posledičnim Cushingovim sindromom iskomplikovao razvojem ARDS-a. Kod pacijenata sa Cushingovim sindromom, zbog imunodeficijencije, postoji značajan rizik od pojave bolničkih infekcija, između ostalih i respiratornih, koje se mogu iskomplikovati akutnim respiratornim distres sindromom.

Ključne reči: Cushingov sindrom, ARDS, respiratorne infekcije

J. Milekić, S. Popović-Pejičić, M. Grujičić, A. Čegar

JZU Bolnica Dobo

## Uvod

Dijabetesna nefropatija je jedan od vodećih uzroka bubrežne insuficijencije i jedna od najznačajnijih komplikacija šećerne bolesti. Karakteriše je perzistentna albuminurija, progresivno smanjenje glomerularne filtracije i povišen krvni pritisak. Šećerna bolest dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije u 30 – 40 % slučajeva.

## Prikaz slučaja

Bolesnik, starosti 35 godina, hospitalizovan na Odjeljenju za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti UKC Banja Luka iz internističke prijemne ambulante zbog izrazito loše glikoregulacije uz prisutne znake melituskog sindroma. Radi se o pacijentu koji se unazad tri godine liječi od dijabetesa tipa 2, na intenziviranoj insulinskoj terapiji uz neredovnu kontrolu kod endokrinologa. Od komorbiditeta prisutna hipertenzija poslednje četiri godine. U porodičnoj anamnezi: majka bolovala od hipertenzije. Objektivno pri prijemu kardiopulmonalno kompenzovan, TA 150/95 mm Hg, srč. fr. 100/min, abdomen u ravni grudnog koša, mek, palpatorno bolno neosjetljiv, bez organomegalije, bubrežne lože nisu osjetljive na sukusiju, ekstremiteti bez edema i varikoziteta.

Laboratorijske analize ukažu na izrazito lošu glikoregulaciju (HbA1c 16,4 %), azotemiju (urea 26,2 mmol/l, kreatinin 370 mmol/l), snižen klirens kreatinina (16, 4 ml/min), povišene vrijednosti mokraćne kiseline, hipoalbuminemiju i sekundarni hiperparatireoidizam (PTH 111,5 pg/ml). Analiza urina pokaže glikozuriju, proteinuriju (biuret 0,74 g/24h), albuminuriju (albumini u 24h urinu 478,8 mg/24 h), urinokultura u tri navrata sterilna. Imunološke analize u referentnim okvirima. Dijagnostičkom obradom tokom hospitalizacije potvrdi se postojanje mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti u vidu dijabetesne retinopatije srednjeg stepena desnog oka. Ehosonografski nalaz abdomena pokaže lijevostranu nefrolitijazu.

Radi razjašnjenja etiologije hronične renalne insuficijencije IV stepena, a zbog brzog razvoja bubrežne insuficijencije, učinjena je biopsija bubrega. Patohistološka analiza pokaže da morfološke promjene i rezultati imunofluorescentne analize odgovaraju promjenama bubrega uzrokovanim dijabetes melitusom, dok promjene na krvnim sudovima srednjeg kalibra odgovaraju hipertenzivnim promjenama.

## Zaključak

Rano otkrivanje dijabetesne nefropatije, dobra kontrola šećerne bolesti i korišćenje renoprotektivnih lijekova značajno smanjuju progresiju bubrežne bolesti.

Ključne riječi: Šećerna bolest, dijabetesna nefropatija, biopsija bubrega

J. Milekić, B. Prodanović, S. Petković, A. Čegar, M. Tomanić

JZU Bolnica Dobo

## Uvod

Trend za kardiovaskularne bolesti u razvijenim zemljama svijeta pokazuje značajnu silaznu putanju u poslednjih nekoliko decenija, međutim taj trend kod osoba oboljelih od šećerne bolesti je manji ili ne postoji. Neohodno je dokazati da prevencija i kontrola hiperglikemije može smanjiti morbiditet od kardiovaskularnih oboljenja koji nastaju kao komplikacija šećerne bolesti. Cilj rada bio je utvrditi postojanje korelacije između neregulirane šećerne bolesti sa stepenom srčane insuficijencije.

## Metode i materijali

Provedena je retrospektivna studija presjeka koja je obuhvatila 50 pacijenata liječenih u periodu od 2014. godine do 2016. godine na Odjeljenju za unutrašnje bolesti JZU Bolnice Dobo. Podaci korišteni u radu dobijeni su uvidom u istorije bolesti. Parametri praćenja regulacije šećerne bolesti bili su vrijednosti šećera u krvi na tašte i HbA1c, a stepen srčane insuficijencije praćen je preko vrijednosti ejeckione frakcije (EF).

## Rezultati

U studiju je bilo uključeno 50 pacijenata, od toga 25 (50 %) žena i 25 (50 %) muškaraca, prosječne životne dobi 67,42 godine (raspon od 44 do 80 godina). Prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,06 godina (raspon od 0 do 20 godina). Od ukupnog broja pacijenata jedan (2 %) je bio na medicinskoj nutritivnoj terapiji, 33 pacijenta (66 %) je bilo na peroralnoj terapiji, 9 pacijenata (18 %) je koristilo insulinsku terapiju, a na kombinovanoj terapiji je bilo 7 pacijenata (14 %). Prosječna vrijednost glukoze u krvi na tašte iznosila je 12,49 mmol/l (raspon od 4 do 26,3 mmol/l), a prosječna vrijednost HbA1c bila je 7,03 %. Prosječna vrijednost ejeckione frakcije je bila 36,52 % (raspon od 15 do 67 %), a 23 pacijenta (46 %) imalo je od ranije dijagnostikovanu ishemijsku bolest srca. Statističom analizom dobijena je negativna korelaciona veza između vrijednosti HbA1c i EF, međutim bez statističke značajnosti ( $r=-0,09$ ,  $p=0,649$ ). Pearsonov test korelacije pokazao je negativnu korelacionu vezu između trajanja DM i EF ( $r=-0,08$ ,  $p=0,650$ ).

## Zaključak

Povećane vrijednosti glikoliziranog hemoglobina, kao i duže trajanje šećerne bolesti, negativano utiču na srčanu funkciju, praćenu preko ejeckione frakcije.

Ključne riječi: šećerna bolest, srčana insuficijencija.

## PP19\_SITAGLIPTIN+METFORMIN OPTIMALNA GLIKOREGULACIJA 54 NEDELJE I DUŽE KOD MLADE GOJAZNE BOLESNICE

*prikaz slučaja*

N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković

JZU Bolnica Zvornik

Uvod: Diabetes mellitus je metabolički poremećaj koji se karakteriše hiperglikemijom nastalom zbog defekta u sekreciji insulina ili zbog defekta u njegovom dejstvu ili usled postojanja oba ova poremećaja. Dijabetes nastaje sadejstvom različitih faktora. Tokom trajanja dijabetesa, hronična hiperglikemija je udružena sa poremećajem funkcije različitih organa.

Dijagnoza se postavlja uz tipične simptome za dijabetes ako FPG $\geq$ 7 mmol/L ili PPG $\geq$ 11,1 mmol/L ili u 2h OGTT-a  $\geq$ 11,1 mmol/L.

Terapija dijabetesa obuhvata nemedikamentni i medikamentni tretman poremećaja glikoregulacije. Savremene smjernice za liječenje šećerne bolesti daju mogućnost uključivanja DDP-4 uz metformine. Januvia (sitagliptin fosfat) je aktivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4enzima koji u GIT-u razlaže inkretine. Djeluje tako što povećava količinu inkretina u tijelu GLP-1 i GIP koji se proizvode u GIT-u kao odgovor na unos hrane u svrhu kontrole glikemija. DDP-4 snižavaju HbA1c za 0.5-1%, nemaju efekat na tjelesnu težinu, imaju malo neželjenih efekata, povećavaju masu beta ćelija pankreasa, smanjuju apetit i imaju kardioprotektivni efekat.

Cilj: Dvogodišnja kontrola glikoregulacije kod mlade, gojazne bolesnice sa novootkrivenim dijabetesom tip 2 nakon uvođenja sitagliptina u kombinaciji sa metforminom.

Materijal: Kompletna medicinska dokumentacija 36-ogodišnje bolesnice sa novootkrivenim dijabetesom tip 2, hipertenzijom i metaboličkim sindromom.

Rezultati: Nakon 24 mjeseca praćenja i kontrole postigle su se zadovoljavajuće vrijednosti pre- i postprandijalnih glikemija, HbA1c te lipidnog profila, uz redukciju tjelesne mase i BMI, uredne bubrežne parametre i fundus.

Zaključak: Praćenjem bolesnice tokom dvije godine pokazana je optimalna glikoregulacija sa sitagliptinom u kombinaciji sa metforminom, uz gubitak u tjelesnoj masi.

Ključne riječi: sitagliptin, metformin, optimalna glikoregulacija, dijabetes melitus

## PP20\_REZULTATI PRIMJENE KOMPLEKSNE FIZIKALNE TERAPIJE KOD PACIJENTICE SA DIJABETESNOM POLINEUROPATIJOM

*prikaz slučaja*

S. Petković, B. Prodanović, N. Nuždić, A. Kovačević Gašić Kajkut, J. Pucar-Nikolić

Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju dr „M.Zotović“ Banja Luka

UVOD: Dijabetesna polineuropatija (DPN) je najčešća hronična mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i prisutna je kod oko 60% oboljelih. Kod oko 60% oboljelih, u trenutku postavljanja dijagnoze, DPN je umjerenog do teškog stepena, te kao takva, uz druge faktore, predisponira nastanak trofičke ulcere koja nerjetko završava minor/major amputacijom. Ovo značajno narušava funkcionalnu i radnu sposobnost, umanjuje kvalitet život oboljelog, te povećava direktne i indirektne troškove liječenja.

CILJ RADA: Prikazati rezultate provođenja kompleksne stacionarne fizikalne terapije kod pacijentkinje oboljele od dijabetes melitusa tip 2, sa razvijenim hroničnim mikrovaskularnim komplikacijama tipa senzornomotorne polineuropatije. METODE: Prikazan je slučaj pacijentkinje M.R., rođene 1939.g., koja je hospitalizovana na odjeljenju IV ZZFMR“Dr M.Zotović“ zbog tegoba u vidu trnjenja u stopalima, grčeva u potkoljenicama, te trnjenja u šakama. Liječi se od dijabetes melitusa tip 2 od 1998.g., terapija insulinom uvedena 2009.godine. Aktuelno u terapiji prima: Novo Mix 30FP 21-0-20 i.j.; Siofor tbl a 850 mg 1,0,1. Posljednja kontrola endokrinologa bila 02.11.2016.godine, vrijednost HbA1C od 29.09.2016.godine iznosila 10.23%. Dijagnoza DPN potvrđena u decembru 2013.godine kada je učinjen EMNG koji pokaže hroniču pretežno senzornu simetričnu polineuropatiju, koja najviše zahvata duga vlakna. Od komorbiditeta prisutan povišen arterijski krvni pritisak. Po prijemu na odjeljenje napravljen je individualni plan terapija koji je obuhvatio parenteralnu aplikaciju alfa liponske kiseline u dozi od 600 mg i trajanju od 15 dana, uz modalitete fizikalne terapije (kinezi, mehano - vaskulator, elektro, lasero i radna terapija). Kao rezultate mjerenja, na prijemu i otpustu, koristili smo: Toronto clinical neuropathy score, Total symptome score i 6-minutni test hoda.

REZULTATI: Toronto clinical neuropathy score na prijemu 13 (teška neuropatija), na otpustu 8 (blaga neuropatija); Total symptome score (TSS) za dijabetesnu polineuropatiju: Na prijemu 9, na otpustu 0; 6-minutni test hoda: na prijemu prešla 250 m, na otpustu 280 m.

ZAKLJUČAK: Kod pacijentkinje oboljele od dijabetes melitusa sa razvijenom hroničnom mikrovaskularnom komplikacijom tipa senzornomotorne polineuropatije, provođenje kompleksnog fizikalnog tretmana u kombinaciji sa alfa lipoinomom, dovelo je do značajnog subjektivnog i objektivnog poboljšanja.

Ključne riječi: Ključne riječi: rehabilitacija, polineuropatija, Toronto clinical neuropathy score, Total symptome score.

J. Nikolić-Pucar<sup>1</sup>; Z. Bajić<sup>2</sup>; A. Kovačević-Gašić-Kajkut<sup>1</sup>; D. Živanić<sup>1</sup>; D. Bojinović-Rodić<sup>1</sup>,  
Lj. Lakić<sup>3</sup>

1 Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banjaluka

2 Katedra za fiziologiju; Medicinski fakultet Banjaluka

3 Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Banjaluka

Uvod: Dijabetes predstavlja jedan od vodećih uzroka polineuropatije širom svijeta. Tipična dijabetesna polineuropatija (DPN) je hronična, simetrična, senzomotorna polineuropatija koja zavisi od dužine trajanja dijabetesa. Farmakološko liječenje je zasnovano na patogenetskom mehanizmu dijabetesne neuropatije, te, između ostalog, obuhvata primjenu antioksidativnih supstanci, kao što je alfa-lipoinna kiselina, koje će ublažiti oksidativni stress. Pored farmakološke terapije subjektivne tegobe se veoma uspješno kupiraju različitim modalitetima fizikalne terapije. Cilj ovog rada je bio objektivirati efekat kombinovane primjene alfa-lipoinne kiseline i fizikalne terapije na znakove i simptome dijabetesne polineuropatije.

Materijal i metode: Prospektivnom studijom je praćeno 178 pacijenata sa EMNG i klinički potvrđenom distalnom simetričnom dijabetesnom polineuropatijom u dobi od 50-70 godina, sa dijabetesom tip 2; HbA1c <10%. Pacijenti su dobijali ALA od 600 mg i.v. u trajanju od 10 dana i liječeni su fizikalnim agensima (kinezi terapija, vakuum kompresivna terapija, karbo terapija i galvanske kupke). Za procjenu stepena DPN korišten je Toronto Clinical Scoring Sistem (Toronto CSS), koji je mjereno na prijemu i otpustu i po kojem se DPN dijeli na tešku, srednje tešku i blagu. Za tumačenje dobijenih rezultata korišten je Studentov t-test i deskriptivna statistička analiza.

Rezultati: Efekti provedenog tretmana se najbolje mogu prikazati pojavom još jedne kategorije DPN nakon tretmana, a to je asimptomatska DPN, koju je nakon liječenja činilo čak 18% pacijenata.

Zaključak: Udruženom primjenom ALA i modaliteta fizikalne medicine dolazi do statistički značajnog smanjenja tegoba pacijenata sa DPN.

Ključne riječi: dijabetesna polineuropatija, alfa-lipoinna kiselina, fizikalna terapija

K. Stanetić, V. Kević, S. Savić, G. Tešanović

JZU Dom zdravlja Banja Luka

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod: Hronične bolesti značajno utiču na kvalitet života, kako na opšti kvalitet, tako i na pojedine aspekte kvaliteta života. Istraživanja ukazuju da osobe sa dijabetesom imaju lošiji kvalitet života u odnosu na osobe bez hroničnih bolesti.

Cilj: Ispitati kvalitet života pacijenata oboljelih od diabetes mellitus-a tip 2 u odnosu na stepen glikoregulacije, dužinu trajanja bolesti i životnu dob.

Metode: Istraživanje je obavljeno po tipu prospektivne studije u ambulantama porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka u periodu od juna do decembra 2015.godine. Podaci su prikupljeni anketiranjem pacijenata i uzimanjem podataka iz elektronskih zdravstvenih kartona. Za procjenu kvaliteta života korišten je anketni upitnik SZO - kratka verzija (engl. The World Health Organisation quality of life instrument, WHOQOL-BREF. To je upitnik za samopopunjavanje koji sadrži 26 pitanja na osnovu kojih se procjenjuje kvalitet života u četiri domena: fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalne relacije i životni uslovi.

Rezultati: Rezultati istraživanja su pokazali da je stepen glikoregulacije, mjereno vrijednošću HbA1c, statistički značajno ( $p=0.030$ ) uticao na kvalitet života ispitivanih pacijenata u domenu fizičkog zdravlja. Životna dob je statistički značajno uticala na kvalitet života ispitivanih pacijenata u domenima fizičko zdravlje ( $p=0.005$ ) i socijalne relacije ( $p=0.000$ ), pri čemu su pacijenti životne dobi do 64 godine imali bolji kvalitet života u ovim domenima u odnosu na pacijente životne dobi 65 godina i više. Dužina trajanja bolesti nije statistički značajno uticala na kvalitet života ispitivanih pacijenata.

Zaključak: Rezultati istraživanja su pokazali da je u ispitivanoj grupi pacijenata oboljelih od dijabetesa tip 2 stepen glikoregulacije uticao na kvalitet života u domenu fizičkog zdravlja. Životna dob je statistički značajno uticala na kvalitet života ispitivanih pacijenata u domenima fizičko zdravlje i socijalne relacije, dok dužina trajanja bolesti nije uticala na kvalitet života ispitivanih pacijenata. Postizanje dobre glikoregulacije može poboljšati kvalitet života pacijenata oboljelih od DM tip2.

Ključne riječi: diabetes mellitus tip 2, kvalitet života, stepen glikoregulacije, dužina trajanja bolesti, životna dob

D. Bubić

Internacionalni dijaliza centar Laktaši

Uvod. Rabdomioliza je naglo nastalo oštećenje (lysis) skeletnih mišića (rhabdomyo). Oštećenje mišića može biti izazvano fizičkim (npr. kraš povrede), hemijskim ili biološkim faktorima. Rabdomioliza je potencijalno vitalno ugrožavajuće oboljenje, čija je patofiziološka osnova u oslobađanju intracelularnog sadržaja skeletnih mišića. Vodeći, a najmanje prepoznat uzročnik rabdomiolize je ekstenzivan fizički napor u sklopu vežbanja kod zdrave populacije. Rabdomioliza je potencijalno vitalno ugrožavajuće oboljenje.

Prikaz bolesnika. U Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Interna klinika, odjeljenje endokrinologije, primljen je tridesetdevetogodišnji mladić pod dijagnozom stanja nakon kolapsa. Radilo se o bolesniku koji je tog dana učestvovao u polumaratonu te je na dvadesetom kilometru osjetio slabost, malaksalost i izgubio je svijest. Laboratorijski nalazi pokazuju povišene vrijednosti kardiospecifičnih enzima, CK, D-dimera, azotnih materija te hiperkalcemiju, porast AST, ALT, normalan ultrazvučni nalaz abdomena, u urinu nalazimo proteinuriju +, 8-10Le. Ultrazvukom srca nalazimo normalnu kinetiku svih zidova LK, te normalne dimenzije desnih srčanih šupljina. Po prijemu uvedena je rehidraciona terapija, hepatoprotektivi, te prema sugestijama kardiologa terapija LMWH i Aspirinom zbog sumnje na PTE (u početnoj laboratoriji povišen D dimer, tahikardija, gubitak svijesti). Dopunske serološke analize (HBsAg, anti HCV, IgM anti HAV), bile su negativne.

Zaključak. Nekontrolisana fizička aktivnosti može da uzrokuje širok dijapazon kliničkih i laboratorijskih manifestacija koje uključuju pored lokomotornog i gastrointestinalni, kardiovaskularni, urogenitalni i centralni nervni system.

Ključne riječi: rabdomioliza, dijagnoza, diferencijalna, vežbanje,

S. Todorović, D. Miljković

Dom zdravlja Varvarin, Varvarin

Uvod. Prekomerna težina i gojaznost su vodeći uzroci u pojavi dijabetesa tip 2. Epidemiološke studije pokazuju snažnu korelaciju između mase tela i prevalencije dijabetesa.

Cilj. Cilj je bio da se ispita prevalencija dijabetesa tip 2 u starijih osoba sa različitim kategorijama gojaznosti i uticaj gojaznosti na nastanak dijabetesa tip 2.

Metod. Ispitivanjem je obuhvaćeno 150 osoba, ambulanti pacijenata, starosti 66-72 godine. Izračunavan je indeks telesne mase (BMI kg/m<sup>2</sup>), kao odnos mase (u kg) i površine tela (u m<sup>2</sup>) i određivana glikemija. Na osnovu vrednosti BMI ispitanici su svrstani u različite kategorije uhranjenosti: normalna (18,5 – 24,9) 33 (72,3±10,5), predgojaznost (25,0 – 29,9) 60 (71,7±10,1), gojaznost I stepena (30,0 – 34,9) 31 (68,7±9,9), II stepena (35,0 – 39,9) 21 (66,0±8,8), III stepena (> 40,0) 5 (67,4±9,8).

Rezultati. Prevalencije dijabetesa svih ispitanika je 24,7%, normalno uhranjenih 12,1%, predgojaznih 20,0%, I stepen gojaznosti 32,2%, II stepen 28,7%, III stepen 60,0%. Ukupno je kod gojaznih (BMI > 30,0) sa dijabetesom bilo 33,3% a kod osoba sa prekomernom težinom (predgojazni i gojazni) 26,5%. Prevalencija dijabetesa, ukupno gojaznih (BMI>30), bila je, u odnosu na normalno uhranjene, značajno veća (p0,05).

Zaključak. Značajno veća prevalencija dijabetesa u gojaznih osoba, u odnosu na osobe sa normalnom uhranjenošću, ukazuje da je gojaznost značajan i vodeći faktor rizika za nastanak i razvoj dijabetesa tip 2.

Ključne riječi: Dijabetes melitus, gojaznost, prevalencija

S. Husarić, D. Mršić, D. Lončar, L. Jašarević, J. Pašić, J. Šehić-Merić  
UKC Tuzla Klinika za interne bolesti

Uvod: U oko 6-16% slučajeva hiperparatireoidizma, paratireoidna žlijezda se nalazi na ektoپیčnoj lokaciji. Prisustvo hiperfunkcionalne paratireoidne žlijezde u medijastinumu je rijetko stanje koje se javlja u oko 1% do 2% slučajeva.

Prikaz slučaja: Šezdesetjednogodišnja pacijentica nakon kliničke obrade operisana je u julu 2015.godine zbog primarnog hiperparatireoidizma, kada su joj odstranjene obje donje paratireoidne žlijezde. Patohistološki nalaz pokazuje normalno tkivo paratireoidnih žlijezda. U junu 2016.godine ponovna hospitalizacija zbog i dalje prisutnog primarnog hiperparatireoidizma. Kliničkom obradom, te na osnovu ultrazvuka vrata, kompjuterizovane tomografije vrata i medijastinuma, utvrđi se normalan nalaz preostalih paratireoidnih žlijezda, a verifikuje se u području prednjeg gornjeg medijastinuma iza manubrijuma sternuma nodus promjera oko 14 mm, suspektan na adenom ektoپیčne paratireoidne žlijezde, što se potvrdi scintigrafijom. Učini se operativni zahvat, pri čemu se odstrani pomenuti nodus, a patohistološki nalaz potvrdi da se radi o adenomu atipične paratireoidne žlijezde. Postoperativno bilježi se hipokalcijemija uz nizak parathormon što je zahtijevalo supstituciju kalcij a parenteralno a potom peroralno.

Zaključak: Kod kliničkih i biohemijskih znakova primarnog hiperparatireoidizma a bez sigurnih pokazatelja uvećanih paratireoidnih žlijezda u vratu treba tragati za ektoپیčnim lokacijama adenoma paratireoidnih žlijezda kroz kombinaciju različitih tehnika snimanja.

Ključne riječi: hiperparatireoidizam, hiperkalcijemija, ektoپیja, medijastinum

A. Čegar<sup>1</sup>, A. Grbić<sup>2,3</sup>, J. Milekić<sup>4</sup>, B. Prodanović<sup>5</sup>

1 ZU Deamedica, Banja Luka

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

3 Odjeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC Banja Luka, BiH

4 JZU Bolnica " Sv. apostol Luka " Doboj

5 Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju dr „M.Zotović“ Banja Luka

Uvod. Akromegalija je hronično oboljenje koje nastaje usljed hipersekrecije hormona rasta (HR). Operativna resekcija tumora je najčešće početna terapijska opcija, ali je u velikom procentu makroadenoma ne omogućava potpuno izlječenje.

Cilj rada bio je prikazati pacijenta sa HR – sekretujućim tumorom hipofize, kod kojeg hirurško liječenje nije dalo zadovoljavajuće rezultate, te se pristupilo medikamentnoj terapiji somatostatinskim analogom.

Prikaz pacijenta: Muškarac starosti 58 godina upućen na endokrinologiju mjesec dana nakon operacije makroadenoma hipofize (HR sekretujuć), radi procjene o uvođenju u terapiju analoga somatostatina. Bolest počela, navdono prije dvije godine, uvećanjem šaka, stopala, vilice. MR selarne regije pokazao je makroadenom hipofize vel. 15x10 mm sa ekstenzijom u lijevi kavernozi sinus. Preoperativno je obavljena konsultacija endokrinologa, te je urađen kompletan hormonalni status hipofize i nađene su povišene bazne vrijednosti HR, nesupresibilan HR tokom OGTT te visoke vrijednosti IGF-1, uz sekundarni hipokortizizam i prolaktin nivoa lezije stalka. Kontrolni MR selarne regije tri mjesca nakon operacije ukazuje da dio makroadenoma perzistira uz lijevu karotidnu arteriju. Uključena je terapija dugodjelujućim preparatom analoga somatostatina a efekti terapije će biti procijenjeni prema protkolu za liječenje akromegalije, nakon čega će se odlučiti o nastavku terapije i eventualno o dopunskom modalitetu liječenja.

Zaključak. Hirurško liječenje makroadenoma hipofize najčešće nije definitivano, ostavljajući za sobom rest recidiv, koji je neophodno tretirati medikamentoznom terapijom. Prva linija medikamentne terapije su somatostatinski analozi uz dopaminske agoniste (ukoliko postoji kosekrecija prolaktina). Ukoliko na pomenuto konzervativno liječenje ne dođe do kontrole hipersekrecije HR i kontrole tumorskog rasta, dolazi u obzir zračna terapija, reoperacija kao i terapija analozima receptora HR.

Ključne riječi: Adenom hipofize, akromegalija, rest recidiv



Ž. Pećanac<sup>1</sup>, Lj. Šormaz<sup>1</sup>, Ž. Cvijetić<sup>1</sup>, K. Stanetić<sup>2,3</sup>, T. Banduka<sup>4</sup>

1 JZU DZ dr Mladen Stojanović Laktaši

2 JZU Dom zdravlja Banja Luka

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

4 JZU "Dr Mladen Stojanović" Prijedor

Uvod: Metabolički sindrom se opisuje kao skup rizičnih faktora za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u čijoj osnovi leži poremećaj metabolizma. Uniformna definicija metaboličkog sindroma ne postoji. Cilj rada: Cilj rada je bio da se utvrdi uticaj metaboličkog sindroma na pojavu ishemijske bolesti srca i upoređi učestalost javljanja metaboličkog sindroma kod oboljelih od ishemijske bolesti srca prilikom postavljanja dijagnoze i nakon uvođenja farmakoterapije i sprovođenja mjera nefarmakološkog tretmana. Također, izvršena je analiza zastupljenosti pojedinih parametara metaboličkog sindroma u vrijeme i nakon postavljanja dijagnoze. Dijagnoza metaboličkog sindroma postavljena je na osnovu IDF kriterijuma. Materijal i metode: Istraživanje je retrospektivna-prospektivna analiza uticaja riziko faktora koji pripadaju metaboličkom sindromu na oboljevanje od ishemijske bolesti srca. Uzorak čini 107 pacijenata oboljelih od ishemijske bolesti srca, liječenih u 16 timova porodične medicine u JZU DZ „ dr Malden Stojanović ” Laktaši. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 01. 01. 2010. do 30. 10. 2015. Rezultati: Ispitivani uzorak čini 107 pacijenata od čega 73 (68,22%) muškaraca i 43 (31,78%) žena. Najveći broj pacijenata oba pola nalazi se u starosnoj dobi od 60-69 godina 51 (47,66%), a najmanji broj u starosnoj dobi ispod 50 godina 7 (6,45%). Metabolički sindrom je bio prisutan kod 42 (61,76%) pacijenata oboljelih od AIM, 38 (57,58%) oboljelih od SAP, 27 (69,23%) oboljelih od NAP i 27 (69,23%) pacijenata liječenih zbog ishemijske kardiomiopatije. Ponovljeni kardiovaskularni događaj imalo je 6 pacijenata. Prilikom postavljanja dijagnoze metaboličkog sindroma najčešće su zastupljeni: hipertrigliceridemija kod 46 (82,14%), povišen nivo šećera u krvi ili dijabetes mellitus kod 49 (72,24%), nizak nivo HDL-holesterola kod 21 (72,41%), povišen krvni pritisak kod 56 (69,14%) i gojaznost centralnog tipa kod 62 (68,80%) pacijenata. Nakon postavljanja dijagnoze metaboličkog sindroma i uvođenja farmakoterapije i sprovođenja mjera higijensko dijetetskog režima komponente metaboličkog sindroma prisutne su sa slijedećom učestalošću: dijabetes mellitus tip II 49 (96,01%) pacijenata, hipertenzija 59 (65,65%), centralni tip gojaznosti 62 (64,29%), nizak nivo HDL-holesterola 18 (64,29%) i hipertrigliceridemija 10 (35,71%) pacijenata. Na ukupnom uzorku prije javljanja kardiovaskularnog događaja 62 (57,96%) pacijenata je imalo metabolički sindrom, a 45 (42,06%) pacijenata nije imalo MS. Nakon kardiovaskularnog događaja metabolički sindrom je bio prisutan kod 70 (71,02%) pacijenata, dok 31 (28,97%) pacijenata nije imalo metabolički sindrom. Postoji statistički značajna razlika po učestalosti javljanja metaboličkog sindroma kod oboljelih od ishemijske bolesti srca prilikom i nakon postavljanja dijagnoze odnosno uvođenja farmakoterapije i sprovođenja mjera nefarmakološkog tretmana ( $p=0,0455$ ). Zaključak: Metabolički sindrom značajno utiče na pojavu ishemijske bolesti srca. Nakon uvođenja farmakoterapije i sprovođenja mjera higijensko dijetetskog režima značajno manji broj pacijenata je imao ponovljeni kardiovaskularni događaj. Nakon postavljanja dijagnoze MS i uvođenja terapije povećao se broj pacijenata sa dijagnozom metaboličkog sindroma obzirom da po IDF kriterijumima pored povišenih vrijednosti biohemijskih, antropometrijskih parametara i vrijednosti krvnog pritiska kao kriterijum za postavljanje dijagnoze uzima se u obzir i liječenje hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije.

Ključne riječi: metabolički sindrom, ishemijska bolest srca

N. Zivlak-Radulović

Klinika za psihijatriju, UKC RS

The aim of this paper is to contribute to better perspective on the proper application of psychopharmacological treatment in psychiatric complications of Addison's disease. In this paper, a psychiatric complication of this disease is presented and its treatment through a cooperation of specialists in psychiatry and endocrinology specialists (consultative or liaison psychiatry).

The work is done through a case study of a patient B.M. who is 42 years old, who was examined by a psychiatry specialist during hospital treatment at the Department of Endocrinology. She was received at a hospital treatment due to deterioration of general condition caused by adisonian crisis after inadequate substitution therapy in the state of infection (episode of exacerbation of obstructive bronchitis). Worsening of mental condition occurs during hospital treatment manifested by a difficulty in communicating and confusing-distracted state. In the treatment of psychiatric complications the patient received therapy of targeted classical antipsychotics, i.e. haloperidol for a speedy stabilization of the state. After leaving the hospital treatment, conventional antipsychotics were replaced with an atypical antipsychotic aripiprazole because it is equally efficient with fewer side effects, which is especially important for people who also use other medicines because of the presence of somatic comorbidity.

Conclusion: The psychological health of the patient was destabilized during the adisonian crisis. The therapy included administration of an appropriate dosage of substitution therapy and then conventional antipsychotics therapy for rapid initial stabilization of the state. After leaving the hospital treatment an atypical antipsychotic agent was introduced which has fewer side effects due to the presence of somatic comorbidity which led to a good stabilization of the patient's condition.

Keywords: Adisonian crisis, psychiatric disorder, correct choice of psychopharmacotherapy.

## PP29\_POLIMIOZITIS I HIPOKALIEMIJA KAO PRVI ZNACI PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA – DIJAGNOSTIČKE DILEME

*prikaz slučaja*

G. Rakita<sup>1</sup>, A. Grbić<sup>2</sup>, D. Đekić<sup>1</sup>, T. Knežević<sup>1</sup>, M. Brkić<sup>3</sup>, G. Malešević<sup>2</sup>

1 Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, UKCRS Banja Luka

2 Odjeljenje endokrinologije sa internom medicinom, UKCRS Banja Luka, Medicinski fakultet Banja Luka

3 Medicinski fakultet, Banja Luka, ZU Talmma Medic, Banja Luka, Republika Srpska

Uvod: Connov sindrom je primarni hipoaldosteronizam koji nastaje zbog autonomnog stvaranja aldosterona u adrenokorteksu usljed hiperplazije, adenoma ili karcinoma. Javlja se epizodna slabost, povišenje krvnog pritiska i hipokalijemija.

Cilj je prikazati pacijenticu kod koje u pocetku nije prepoznat primarni aldosteronizam, te je liječena pod dijagnozom polimiozitisa.

Prikaz slučaja: Pacijentica zivotne dobi 30 godina hospitalizovana na reumatologiji zbog bolova u ramenima, nadlakticama i butinama gdje je postavljena dijagnoza polimiozitisa. U nalazima se nadju povišene vrijednosti CK, AST, ALT uz pozitivan zapaljenski sindrom. Liječena je visokim dozama kortikostereoida na kojima su se tegobe povukle. U sklopu ispitivanja je registrovana hipokalijemija uz povišene vrijednosti arterijskog krvnog pritiska. U laboratorijskim analizama, na prijedlog endokrinologa, ambulantno nađene povišene vrijednosti aldosterona uz suprimovane vrijednosti renina, zbog čega je naknadno hospitalizovana na odjeljenju endokrinologije. Učinjen je CT abdomena kojim se opisuje bilateralno uvećanje nadbubrežnih žlijezda. U tom smislu rađena selektivna venska kateterizacija koja nažalost nije uspjela. Nalaz na očnom dnu uredan. UZ srca-uredan. Verifikovana mikroalbuminurija uz urednu kaliurezu. Nije bilo supresije aldosterona tokom testa opterećena volumenom i solju, a u posturalnom testu dolazi do skoka aldosterona i PRA. U skladu sa nalazima pacijentici je uvedena terapija spironolaktonom, ACE-inhibitorima i peroralnim K na sta se postize zadovoljavajući klinički oporavak.

Zaključak: Prikazana je pacijentica kod koje su subjektivne tegobe shvaćena kao polimiozitis te je u tom smislu i liječena. Zbog perzistiranja hipertenzije i životne dobi učinjena endokrinološka obrada te se postavljena dijagnoza primarnog aldosteronizma, odnosno IHA. Uvijek kada imamo mladog pacijenta sa hipertenzijom potrebna je detaljna endokrinološka obrada u cilju postavljanja prave etiologije bolesti.

## PP30\_GASTROINTESTINALNI NEUROENDOKRINI TUMOR KAO KLINIČKI PROBLEM - PRIKAZ SLUČAJA

*prikaz slučaja*

T. Glamočanin, Lj. Jovandić, R. Rajić, R. Tamburić, M. Đurđević, V. Kovačević

UKC Banjaluka, Klinika za unutrašnje bolesti

Neuroendokrini tumori (NET) su tumori porijeklom iz sekretornih ćelija neuroendokrinog sistema koje proizvode peptide uzrokujući karakteristične hormonalne sindrome. Karcinoidi, iako rijetki, predstavljaju najčešći tip neuroendokrinih tumora, primarno smještenih u tankom crijevu i apendiksu. Klinička prezentacija karcinoidnog sindroma se veoma često pogrešno interpretira, jer su njegovi simptomi udruženi sa mnogim oboljenima i stanjima. U našem radu je prikazan neuroendokrini tumor tankog crijeva sa metastazama u jetri i karcinoidnim sindromom kod pacijentice od 64 godine života, upućene gastroenterologu zbog vodenastih stolica, bolova u truhu i gubitka u tjelesnoj težini. U fizikalnom nalazu eritem lica, palpabilna tumorska formacija u abdomenu paraumbilikalno. Gornjom endoskopijom verifikuje se kompresija spolja na duodenum, a donjom polip cekuma koji je odgovarao hiperplastičnom polipu. Kompjuterizovanom tomografijom abdomena i male karlice se vizualizuju multifokalne lezije jetre po tipu sekundarnih depozita, patološki uvećani limfatici koji su u bliskom kontaktu sa vijugama tankog crijeva, ascites i karcinoma peritoneuma. Ginekološkim ultrazvukom opisana tumorska formacija u području descedentnog kolona. Zbog suspektne dijagnoze opstruktivnog tipa planiran operativni zahvat. Intraoperativni nalaz ukazivao na inoperabilni tumor uz jejunum. Uzete su biopsije sekundarnih depozita u jetri i peritoneumu. Patohistološki nalaz bioptata jetre i peritoneuma odgovarao je NET-u, imunohistohemijski pozitivnom na Hromogranin A (CgA), Sinaptofizin, i NSE (CgA u serumu i 5-HIAA u urinu nisu rađeni zbog nedostupnosti laboratorijskih testova). Onkolog dalje indikovao terapiju oktreotidom i hemoterapiju.

Gastrointestinalni NET je česta klinički enigmatska grupa tumora, sa različitim mortalitetom koji zavisi od lokacije tumora, malignog potencijala i funkcionalnog statusa, na koje se mora stalno imati na umu u diferencijalno dijagnostičkom smislu.

Ključne riječi: gastrointestinalni neuroendokrini tumor, karcinoidni sindrom

Lj. M. Vasiljević, M. Barlov, N. Mijailović

Zdravstveni centar Novi Pazar  
Dom zdravlja Novi Pazar

Gojaznost se definiše pomoću indeksa telesne mase (BMI), kao odnos izmerene telesne težine i izmerene telesne visine. Kod odraslih osoba gojaznost je definisana kao BMI 30. Većina od čak 54% stanovništva R. Srbije ima problem prekomerne uhranjenosti, dok je gojaznost prisutna u 17,3% populacije.

Anketa sprovedena među pacijentima u Domu Zdravlja u Novom Pazaru, pokazuje da je više od 70% anketiranih pacijenta, obolelih od dijabetes melitusa tipa 2, gojazno. Gojaznost je u značajnom broju slučajeva uzrokovana porodičnim nasleđem, a može imati važnu ulogu u razvoju dijabetesa, kao i insulinske rezistencije. Osim toga gojaznost dovodi i do značajnog smanjenja kvaliteta života.

U takvim uslovima postaje veoma važno da se održi normalna telesna težina kao prevencija razvoja hroničnih bolesti, poput dijabetesa. Najvažnija stvar za kontrolu telesne težine predstavlja redovna fizička aktivnost, poput plivanja ili aerobika.

Ključne riječi: gojaznost, dijabetes

O. Šiljegović<sup>1</sup>, K. Stanetić<sup>2,3</sup>, B. Đajić<sup>2</sup>

1 JZU DZ Dobož

2 JZU Dom zdravlja Banja Luka

3 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

UVOD: Danas u svijetu oko 300 miliona ljudi boluje od dijabetesa, a preko 90% svih oboljelih čine oboljeli od dijabetesa tipa 2. Osnova patogeneze nastanka dijabetesa tipa 2 je insulinska rezistencija koja je osnov i metaboličkog sindroma u sklopu kojeg je centralna gojaznost.

CILJ: Ispitati korelaciju stepena gojaznosti pacijenata sa vrijednostima HbA1c kod pacijenata oboljelih od dijabetesa tipa 2.

METODE: Istraživanje je provedeno anketiranjem pacijenata o njihovim navikama u ishrani, mjerenjem BMI-a i određivanjem vrijednosti HbA1c putem anketnih upitnika.

Ostali podaci (dob, dužina trajanja bolesti, terapija) koji su korišteni za potrebe istraživanja su uzeti iz zdravstvenih kartona pacijenata. Istraživanjem su obuhvaćena 103 pacijenta koji se liječe u ECPM Poliklinika, a izabrani su iz registra oboljelih od hroničnih bolesti.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni i prikazani tabelarno i tekstualno.

REZULTATI: Istraživanjem su obuhvaćena 103 pacijenta od toga je bilo 55.3% žena i 44.7% muškaraca. Od toga je 12.6% bilo normalno uhranjenih, 46.6% prekomjerno uhranjenih i 40.8% gojaznih. Ispitivane su korelacije između gojaznosti i stepena glikoregulacije, dužine trajanja bolesti, vrste terapije, lipidnog statusa, fizičke aktivnosti.

ZAKLJUČAK: Zaključeno je da ne postoji korelacija između gojaznosti, odnosno vrijednosti BMI i WHR i stepena glikoregulacije kod pacijenata oboljelih od dijabetesa tipa 2.

Utvrdeno je da je kod pacijenata koji su fizički aktivni BMI manji u odnosu na one koji su se izjasnili kao fizički neaktivni.

Ključne riječi: gojaznost, HbA1c, dijabetes tip 2

J. Mrgud<sup>1</sup>, V. Vlatković<sup>2</sup>, M. Grujičić<sup>2</sup>, A. Salapura<sup>3</sup>

1 Internacionalni Dijaliza Centar Istočno Sarajevo;

2 Univerzitetski Klinički Centar Republike Srpske Banjaluka, Klinika za unutrašnje bolesti, odeljenje nefrologije sa plazmaferezom,

3 Univerzitetski Klinički Centar Republike Srpske Banjaluka, Klinika za patologiju

Uvod: Pregledom literature uočava se da nije retko da se kod istog bolesnika nađe i dijabetesna nefropatija i neko drugo bubrežno oboljenje. Ova povezanost ide i do 80% u nekim radovima. Prikaz materijala sa Columbijia Univerziteta navodi da 23,5% osoba kojima je urađena biopsija ima dijabetes. 37% ima dijabetes kao jedino oboljenje a 36% samo nedijabetesnu bubrežno oboljenje a 27% kombinaciju obe bolesti.

Prikaz slučaja: Muškarac, star 44 godina, leči se od dijabetes melitusa sa razvijenim kasnim mikrovaskularnim komplikacijama. Prisutna je dijabetesna polineuropatija, proliferativna dijabetesna retinopatija, HBI gradus IV i masivna proteinurija (biuret 23g/24h). Zbog hidrops anasarke rezistentne na diuretsku terapiju pacijent tranzitorno lečen i hemodijalizom. Imunološke pretrage su bile negativne. U cilju diferencijalne dijagnostike urađena je biopsija bubrega. Izolovano je 11 glomerula od kojih je 6 bilo potpuno sklerotično a u 5 glomerula prisutni su Kimmelstiel-Wilsonovi nodusi. Morfološke promene parenhima bubrega kao i imunofluorescentne analize odgovaraju promenama bubrega uzrokovanim dijabetesom.

Zaključak: Masivna proteinurija bila je indikacija za biopsiju bubrega kojom su isključene pridružene bolesti glomerula. Dalji tok lečenja podrazumeva: dijabetesnu dijetu, izbegavanje nefrotoksičnih lekova i redukciju proteina u ishrani (1g/kg TT), optimalnu glikoregulaciju insulinskom terapijom, antihipertenzivnu terapiju (prioritet su ACE inhibitori ili inhibitori angiotenzinskih receptora) kao i kreiranje trajnog vaskularnog pristupa za hemodijalizu.

Ključne riječi: diabetes melitus proteinurija

D. Miljković, S. Todorović

Dom zdravlja Varvarin, Varvarin

Uvod. Gojaznost je najmoćniji faktor rizika za nastanak dijabetesa tip 2. Epidemiološke studije pokazuju snažnu korelaciju između mase tela i prevalencije dijabetesa. Glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c) je osnovni marker dugoročne glikoregulacije bolesnika sa dijabetesom. Poznato je da neregulisana glikemija dovodi do poremećaja lipida.

Cilj. Cilj je bio da se ispita povezanost indeksa telesne mase (BMI) i HbA1c i utvrdi mogući uticaj prekomerne uhranjenosti na glikoregulaciju.

Metod. Ispitivanjem su obuhvaćene 32 osobe sa dijabetesom tip 2 (63,4±30,3 godine), 10 predgojaznih (BMI 25-29 kg/m<sup>2</sup>) i 22 gojazna (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>). Određivana je vrednost indeksa telesne mase (BMI), kao odnos mase tela (u kg) i površine tela (u m<sup>2</sup>), HbA1c je određivan metodom turbidimetrije, holesterol metodom oksidaza peroksidaza, HDL i LDL holesterol Direkt metodom.

Rezultati. Prosečna vrednost BMI svih ispitanika je 32,7±7,1 kg/m<sup>2</sup>. Prosečan nivo HbA1c je 9,49±7,87%, ukupnog holesterola 6,15±1,36 mmol/L, HDL holesterola 1,44±1,36 mmol/L i LDL holesterola 3,32±0,69 mmol/L.

Nađena je pozitivna, niska ali statistički značajna korelacija između BMI i HbA1c (p<0,05). Nađene su pozitivne, neznatne i neznčajne korelacije između HbA1c i ukupnog holesterola (p>0,05), HbA1c i HDL (p>0,05) i HbA1c i LDL holesterola (p>0,05).

Zaključak. Pozitivna i statistički značajna korelacija između vrednosti BMI i nivoa HbA1c i BMI i ukupnog holesterola pokazuje da su predgojaznost i gojaznost jedan od faktora loše glikoregulacije i hiperholesterolemije u bolesnika sa dijabetesom tip 2.

Ključne riječi: Dijabetes, gojaznost, lipidi, HbA1c, indeks telesne mase,

J. Pašić<sup>1</sup>, M. Hajder, J. Šehić Merić, S. Husarić, L. Jašarević, D. Lončar, D. Mršić, R. Pašić<sup>2</sup>

1 JZU UKC Tuzla, Klinika za interne bolesti  
2 JZU DZ Tuzla, Služba porodične medicine

Kliničari su uočili da 10% pacijenata prvobitno dijagnostikovanih kao T2DM, imaju pozitivna antitijela protiv pankreasnih antigena (ICA i GAD) koja mogu identificirati LADA dijabetes, ali i predvidjeti stopu prema insulinskoj ovisnosti. Pacijenti koji imaju LADA dijabetes i pokazuju obilježja metaboličkog sindroma (MetS) ponekad se nazivaju 1,5 dijabetičari. Koncept LADA je prvi put predstavljen 1993.g. 5-10% dijabetičara u SAD ili 3,5 miliona osoba ima LADA. Simptomi su slični onima kod drugih oblika dijabetes. Lifestyle i težina: imaju normalan BMI ili su pothranjeni zbog gubitka težine prije dijagnoze. Ali nisu svi pacijenti mršavi. Postoje i gojazni pacijenti koji su pogrešno dijagnosticirani zbog svoje težine. Životna dob preko trideset godina, odsustvo karakteristika metaboličkog sindroma (BMI no je da se urade antitijela na štitnu žlijezdu (anti TPO i anti Tg). Na kontroli za mjesec dana uveden je i aspart insulin u dozi od 8 iJ sc u 18h zbog obilnijeg večernjeg obroka. ICA antitijela: 145,00 IU/ml (RV: kemija preko 15 mmol/L, vrijednosti HbA1c 9%, životne dobi, kliničkog nalaza, imunoloških nalaza postavi se dijagnoza latentnog autoimunog dijabetesa odraslih.

Zaključak: Osobe koje su pogrešno dijagnostikovane kao DM2, a imaju pozitivna GAD At postaću insulin ovisni u roku od 3-6 godina, a oni sa GAD i ICA i ranije. Radi se o hroničnoj bolesti razornih komplikacija. Obrazovanje, motiviranost, stanje mentalnog zdravlja igraju važnu ulogu u upravljanju bolesti.

N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković  
JZU Bolnica Zvornik

Uvod: Povećana sekrecija aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde sa brojnim poremećajima i simptomima se naziva Konov sindrom.

Najčešći uzrok je adenom nadbubrežne žlijezde, a nešto rjeđe je hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde. Rijetko je uzrok Konovog sindroma prisustvo karcinoma u nadbubrežnoj. Aldosteron može da bude sekretovan od strane nekih embrionalnih tumora jajnika i bubrega.

Simptomi i znakovi Konovog sindroma: povišeni krvni pritisak umjerenog stepena, rijetko može doći do izražene hipertenzije sa simptomima i znacima infarkta, promjena na očnom dnu i popuštanja srca; umor i malaksalost; mišićna slabost i pojava periodičnih paraliza; grčevi u mišićima i pojava tetaničkih kontrakcija; osjećaj lupanja i preskakanja srca. Dijagnoza se uspostavlja na osnovu: laboratorijskih analiza (serumski natrijum i kalijum, renin u plazmi, mjerenje nivoa 24h aldosterona), CT i MRI.

Terapija: spironolakton, ACE inhibitori, tiazidni diuretici, antagonisti kalcijuma, laparoskopna adrenalektomija.

Materijal: Podaci su prikupljeni iz kompletne medicinske dokumentacije bolesnice. Ispitivana u JZU Bolnica Zvornik, KC B. Luka te konačna dijagnoza postavljena u KC Srbije- Institut za endokrinologiju i bolesti metabolizma, a operisana u istoj ustanovi.

Cilj: Prikazati slučaj mlade pacijentkinje koja je „lutala“ po specijalističkim abulantama oko 2 godine zbog mišićne slabosti, adinamije i neregulirane hipertenzije do konačne dijagnoze i rješenja problema.

Rezultati: Nakon opsežne dijagnostike i lijevostrane adrenalektomije je došlo do normalizacije hormonalnog i elektrolitnog statusa.

Zaključak: Prikazani slučaj govori kako je dijagnostika i postavljanje krajnje dijagnoze dugotrajan proces. Uvijek trebamo misliti na rijetke sindrome i biti istrajni u dijagnostici i evaluaciji stanja bolkesnika.

Ključne riječi: hipaldosteronizam, hipertenzija, hipokalijemija, hipernatrijemija, dijabetes insipidus, plapitacije

N. Ivanović, E. Vujić, B. Žarković  
JZU Bolnica Zvornik

Uvod: Addisonova bolest se karakteriše malaksalošću, osjećajem hroničnog umora, ponekad hipoglikemijama, tamnom prebojenošću kože, a rijetko ista izostaje-„bijeli Addison“. Nastaje usled idiopatke destrukcije nadbubrežne žlijezde, kao posledica autoimunog mehanizma, infekcije, krvarenja u istoj, metaboličkih poremećaja itd. Prisustvo jednog ili više autoimunih poremećaja kod iste osobe definiše se kao poliglandularni autoimuni sindrom. Postoje dva tipa poliglandularnog sindroma. Tip 1 se javlja u djetinjstvu i odlikuje se trijadom: hipoparatiroidizam, adrenalna insuficijencija i mukokutana kandidijaza, a tip 2 (Šmitov sindrom) se odlikuje pojavom primarne adrenalne insuficijencije, autoimune tireoidne bolesti i insulinske dijabetesa. Često hipotireoza može biti udružena sa Addisonovom bolešću. Hipotireoza se definiše kao stanje nastalo zbog snižene proizvodnje, poremećene raspodjele ili izostanka dejstva tireoidnih hormona. Dijeli se na primarni izazvan insuficijencijom tireoidne funkcije, sekundarni zbog izostanka hipofizne stimulacije tireotropinom i tercijarni zbog nedovoljnog lučenja tireoliberina. Karakteriše je povišen TSH uz snižen FT4 i FT3. Znaci bolesti su zamor, suva koža, poremećaj koncentracije, oligomenoreja, gubitak libida, dobijanje u težini, otok lica i šaka, efuzije u serozne šupljine.

Materijal: Kompletne medicinske dokumentacije bolesnice koja je liječena u endokrinološkoj ambulanti JZU Bolnica Zvornik, potom na Klinici za endokrinologiju KC Banja Luka, gdje je postavljena konačna dijagnoza.

Cilj: Prikazati kroz slučaj mlade pacijentkinje kompletnu dijagnostiku i evaluaciju iste do konačne potvrde poliglandularnog sindroma.

Rezultati: Nakon supstitucione terapije levotiroksinom i hidrokortizonom dolazi do normalizacije hormonalnog statusa i opšte stanje pacijentkinje.

Zaključak: Izuzetan je značaj iscrpne dijagnostike kod pacijenata sa rezistentnom hipotireozom te učestalost udruženih patofizioloških entiteta, odnosno poliglandularni sindrom.

Ključne riječi: hipoparatiroidizam, adrenalna insuficijencija, hipoglikemija, tamna prebojenost kože, hipotireoza

Lj. Solomun<sup>1</sup>, D. Jojić<sup>1</sup>, G. Bukara-Radujković<sup>1</sup>, V. Miljković<sup>1</sup>, N. Marić<sup>1</sup>, B. Solomun<sup>2</sup>, V. Bobić<sup>1</sup>

1 Klinika za Dječije bolesti, Banja Luka

2 Klinika Svjetlost, Banja Luka

Uvod: Poremećaji metabolizma kalcijuma i magnezijuma nisu rijetki u novorođenačkom uzrastu. Hipokalcemija i hipomagnezija se javlja u brojnim stanjima koji su vezani za poremećaj metabolizma vitamina D i paratiroidnog hormona (PTH) ili sa nedovoljnim unosom kalcija i magnezija. Najčešće se otkriva kod novorođenačadi majki sa diabetes mellitusom, novorođenačadi sa malom tjelesnom težinom, kod prematurusa, novorođenačadi sa ranom i kasnom tetanijom i konvulzijama, u malapsortivnom sindromu. Neonatalna hipokalcemija se definiše kao vrijednost ukupnog kalcija ispod 1,76 mmol/l za prematurusa i ispod 2 mmol za terminsko, ili kada je vrijednost jonizovanog kalcija 0,75 odnosno 1,1 mmol/l. Hipomagnezija se definiše kao koncentracija magnezijuma niža od 1,2 mg/dl (0,75 mmol/L).

Cilj našeg rada: Prikazati slučaj novorođenačeta kod kojeg se hipokalcemija uzrokovana hipomagnezijom manifestovala neonatalnim konvulzijama te ukazati na značaj što ranije dijagnoze i adekvatnog liječenja (supsticionom terapijom kalcijuma i magnezijuma) kako bi se prevenirala neurološka oštećenja pacijenta.

Metod: Za prikaz su korišteni podaci dobijeni heteroanamnezom, neurološkim i konsultativnim pregledom (oftalmologa, endokrinologa, nefrologa, genetičara) biohemijskim ispitivanjem, elektrofiziološkim (EEG) te neuroradiološkim metodama (UZ CNS).

Diskusija: Na osnovu anamneze i svih učinjenih dijagnostičkih i biohemijskih ispitivanja, utvrđeno je da se radi o primarnoj hipomagneziji sa sekundarnom hipokalcemijom (HSH).

Zaključak: Stoga mjerenje koncentracije Ca i Mg u plazmi treba da bude rutinski dio laboratorijskog ispitivanja kod pacijenata sa konvulzijama kako bi se preveniralo neurološko oštećenje pacijenata ali i poremećaji drugih organa.

Ključne riječi: novorođenače, hipokalcemija, hipomagnezija, konvulzije.

M. Stanković<sup>1</sup>, S. Tešanović<sup>2</sup>, V. Petrović<sup>2</sup>, N. Imamović<sup>3</sup>

1 ZU Mediocare

2 JZU DZ Banja Luka

3 JZU DZ Kotor Varoš

Uvod: Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od bolesti štitne žlijezde boluje oko 250 miliona ljudi. To su druge po zastupljenosti endokrinološke bolesti u svijetu. Cilj istraživanja je bio da se utvrdi prevalencija bolesti štitne žlijezde u zavisnosti od pola i dobi, te najzastupljenije bolesti štitne žlijezde kod naših ispitanika. Metodologija: Istraživanje predstavlja retrospektivnu analizu. Uvidom u medicinsku dokumentaciju iz 2015. godine u dvije ambulane te porodične medicine (Mediocare Banja Luka i JZU Dom zdravlja Kotor Varoš) evidentirano je ukupno 150 pacijenata oboljelih od bolesti štitne žlijezde. Rezultati su pokazali da su statistički značajno više oboljevale žene nego muškarci (88,7%: 11,3%). i kod žena i kod muškaraca prevalencija obolijevanja je najviša kod ispitanika srednje životne dobi. Najzastupljenije oboljenje štitne žlijezde i kod žena (80 ili 60,15%) i kod muškaraca (9 ili 52,04%) bila je hipotireoza (bez obzira na uzrok nastanka hipotireoze). Diskusija: Kao i naše istraživanje istraživanje provedeno u u Beogradu u KBC „Dr Dragiša Mišović“ je pokazalo da od bolesti štitne žlijezde više oboljevaju žene nego muškarci i prevalencija obolijevanja kod oba pola najveća je kod radno aktivnog stanovništva, a najzastupljenija je bila hipotireoza. Studija provedena u Iranu u periodu od 2008. do 2012. godine pokazala je da od 345 ispitanika sa oboljenjem štitne žlijezde 86% su bile žene. Zaključak: Istraživanje je pokazalo da su bolesti štitne žlijezde više zastupljene kod žena i kod osoba srednje životne dobi, a najzastupljenija bolest štitne žlijezde bila je hipotireoza.

Ključne riječi: Štitna žlijezda, oboljenja, učestalost, pacijenti, operativno i konzervativno liječenje

N. Jelić Jakovljević, D. Marković

DZ dr Simo Milošević, Beograd, Srbija

Gojaznost predstavlja stanje patološkog ili ekscesivnog nagomilavanja masti u masnom tkivu, kod satrijih je taj depozit intra-abdominalno, što je udruženo sa povećanim rizikom metaboličkih poremećaja.

Prekomerna telesna masa i gojaznost pokazuju rapidni rast poslednjih godina. Ugrožava i žene i muškarce, decu, adolescente, odraslo stanovništvo. Gojaznost nije samo individualni već populacioni problem, što zahteva integrisani pristup u prevenciji i kontroli ove bolesti, uključujući aktivnosti svih sektora društva, a kao prve karike u tom lancu lekara opšte medicine. Pacijentu treba ukazati da je gojaznost i pored toga što predstavlja bolest, jedna od vodećih faktora rizika za bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti, hipertenzije, bolesti hepatobilijarnog sistema, hiperholesterolemija i nekih malignih neoplazmi. Prosečna vrednost BMI na ispitivanoj populaciji odraslog stanovništva

Je  $26.0 \pm 3.84$ . U ispitivanju je učestvovalo 129 pacijenata starosne dobi od 37 do 84 godine, od toga 68 žena i 61 muškarac. Zapaženo je da broj osoba sa gojaznošću raste sa starošću i veći je u ženskoj populaciji. Prekomerna telesna masa i gojaznost su prisutniji kod osoba bez škole i povezani su sa socioekonomskim obrascima.

Prevenција gojaznosti mora započeti rano u životu i održavati se tokom celog života pravilnom ishranom i fizičkom aktivnošću. Na lekaru opšte medicine je da svim pacijentima, ne samo gojaznim, ukažu na značaj zdravog stila života, kombinovanom balansiranom ishranom, povećanom fizičkom aktivnošću i redukcijom sedantarnog načina života.

Ključne riječi: gojaznost, prevencija, izabrani lekar

N. Jelić Jakovljević, D. Marković

DZ dr Simo Milošević, Beograd, Srbija

Kao jedan od uslova za uspešno lečenje DM tip 2 je određivanje parametara glikoregulacije. Neophotno je održavati glikemiju blizu granica normale radi smanjenja rizika od pojave komplikacija.

Treba istaći da još pre postavljanja dijagnoze DM tip 2 već postoje insulinska rezistencija, poremećaj sekrecije insulina iz  $\beta$  ćelija i što je najvažnije mikro i makroangiopatske komplikacije (retinopatije, neuropatije, KVB, koronarna, periferna vaskularna). Treba raditi na stalnoj edukaciji dijabetičara i ukazivati im na značaj praćenja parametara glikemije samokontrolom. Vrlo je bitna česta i uporna komunikacija u cilju motivacije i prihvatanja najboljeg načina lečenja. Samokontrola se vrši oredjivanjem više glikemija u toku dana. Postoje tri cilja samokontrole: da se otkrije i izbegne hipoglikemija, da se postigne kontrola glikemije u toku dodatnih oboljenja i da se registruje dnevni profil glikemije. Glikemija se meri našte, preprandijalno i postprandijalno, posebno treba istaći značaj postprandijalnog merenja. Povećanje vrednosti postprandijalne glikemije predstavljaju nezavisni faktor rizika za razvoj hroničnih vaskularnih komplikacija. U ispitivanju je učestvovalo 109 pacijenata obolelih od DM tip 2 starosne dobi od 42 do 82 godine, među kojima je bilo 49 žena i 60 muškaraca. Zapanjujuća činjenica je da među ispitanim pacijentima samo 7% njih vrši samokontrolu glikemije, a samo 2% to čini redovno (pacijenti koji su na insulinskoj terapiji). Većina preostalih ispitanika je odgovorila da ili nisu dovoljno motivisani ili su ekonomski razlozi ti zbog kojih ne obavljaju samokontrolu glikemije.

Vrlo je bitno da lekari opšte medicina rade na stalnoj edukaciji pacijenata obolelih od DM u cilju podizanja svesti pacijenata o velikom značaju samokontrole glikemije.

Ključne riječi: glikemija, samokontrola, iabetes mellitus tip 2

O. Ljuboja, G. Bukara-Radujković, V. Miljković

Klinika za dječije bolesti Banja Luka

Cistična fibroza (CF) najčešća je autosomno recesivno nasljedna multisistemska bolest bijele rase. Gen čija mutacija dovodi do nastanka bolesti kodira sintezu proteina koji je nazvan CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Donedavno je mnogo djece sa cističnom fibrozom bilo pothranjeno, sa izraženim zaostatom u težini i visini u odnosu na vršnjake. Pothranjenost se tradicionalno tumačila poremećenom digestijom zbog nedostatka enzima pankreasa, međutim etiologija pothranjenosti u cističnoj fibrozi je multifaktorijalna, a faktori koji u različitom obimu doprinose pothranjenosti su neprimjeren unos energije, bolest jetre, šećerna bolest, malapsorpcija, egzacerbacija plućne bolesti, gastroezofagealni refluks. Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom (CFRD, eng. CF-related diabetes) je klinički entitet s karakteristikama tipa I i tipa II dijabetesa melitusa. Manjak inzulina posljedica je fibroznih promjena i masne infiltracije pankreasa. Smatra se da je prevalencija CFRD-a u uzrastu od 6-10 godina 2-3%, od 11-17 godina 5-10% te da se u ranoj odrasloj dobi od 18 do 24 godine kreće od 13,5-17,5%. Kod bolesnika iznad 40 godina prevalencija iznosi od 27-52%. Osim dobi postoje i drugi faktori koji dopirnose učestalosti pojave CFRD-a kao što su pogoršanje plućne funkcije, loša uhranjenost, jetrena bolest, teže mutacije CFTR-a i ženski pol. U Republici Srpskoj je 18 oboljelih od CF, najmlađi pacijent je 2016. godište dok je najstariji 1973. godište. Prema datim protokolima za liječenje oboljelih od CF, nakon šeste godine života potrebno je jedanput godišnje vršiti OGTT test (oralni glukoza tolerans test) kao i glikolizirani hemoglobin. Poremećaj tolerancije glukoze sa perzistentnom glikozurijom i drugim simptomima zahtijeva primjenu inzulina. Četiri naša pacijenta su sa uvedenom inzulinskom terapijom, nakon čega je postignuto značajno poboljšanje plućnih funkcija i nutritivnog statusa. Iz svega navedenog možemo zaključiti da važnost ranog prepoznavanja CFRD-a se ogleda u tome, da na vrijeme uvođenje inzulinske terapije omogućava ne samo regulaciju dijabetesa per se, nego i očuvanje plućne funkcije preko optimizacije nutritivnog statusa, a što predstavlja imperativu u preživljavanju ovih bolesnika.



M. Đaković<sup>1</sup>, K. Stanetić<sup>2,3</sup>

1 JZU Dom zdravlja „Dr Mladen Stojanović“ Laktaši

2 JZU Dom zdravlja Banja Luka

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

UVOD: Unapređenje zdravstvene zaštite stanovništva rezultiralo je povećanjem očekivanog trajanja života. Samim tim porasla je incidencija i prevalencija broja oboljelih od hroničnih oboljenja. Dijabetes melitus (DM) tip 2 je oboljenje koje poprima epidemijske razmjere. Degenerativni reumatizam (DR) bitno ograničava pacijenta u smislu ograničene pokretljivosti i bola. Obe grupe bolesti značajno utiču na kvalitetu života pacijenta.

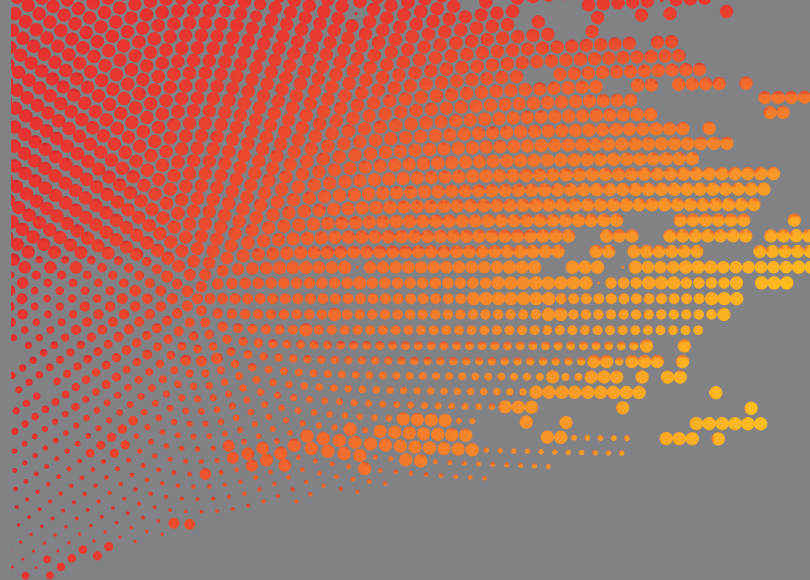
CILJ: Ispitati kvalitetu života pacijenata oboljelih od dijabetes melitusa tip 2 i degenerativnog reumatizma i uporediti dobijene rezultate

METODE: Istraživanje je provedeno metodom anketiranja pacijenta oboljelih od DM tip 2 i DR. Za anketiranje korišten je anketni upitnik SF-36 za procjenu kvaliteta života i anketni upitnik sa sociodemografskim podacima. Za učešće u istraživanju formirani su slijedeći ulazni kriterijumi: grupu 1 činili su pacijenti oboljeli od DM tip 2 bez komorbiditeta koji mogu značajno uticati na kvalitet života, a grupu 2 pacijenti oboljeli od DR bez komorbiditeta koji mogu značajno uticati na kvalitet života. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti starosne dobi od 45 do 75 godina registrovani u jednom timu porodične medicine.

REZULTATI: Istraživanjem je obuhvaćeno 60 pacijenata, 30 u grupi oboljelih od DM tip 2 i 30 u grupi oboljelih od DR. Muškog pola je bilo 27 (45%), a ženskog 33 (55%). Između ovih grupa ispitanika nađena je statistički značajna razlika u oblastima fizičkog funkcionisanja ( $p=0.000$ ), ograničenja aktivnosti zbog fizičkih problema ( $p=0.001$ ), ograničenja aktivnosti zbog emocionalnih problema ( $p=0.015$ ), energija/zamor ( $p=0.005$ ) i bolova ( $p=0.000$ ). U svim navedenim oblastima lošiji rezultat su imali oboljeli od DR. Sumarni rezultati fizičkog funkcionisanja ( $p=0.000$ ) i sumarni rezultati mentalnog funkcionisanja ( $p=0.017$ ) pokazali su da grupa oboljelih od DR ima značajno lošije funkcionisanje od grupe pacijenata od DM tip 2. Pacijenti oboljeli od DM su sve oblasti funkcionisanja ocijenili visokom ocjenom, osim oblast opšteg zdravstvenog stanja.

ZAKLJUČAK: Iako je dijabetes ozbiljnija i kompleksnija bolest u odnosu na degenerativni reumatizam, rezultati istraživanja su pokazali da je kvalitet pacijenata života oboljelih od DR značajno lošiji od kvaliteta života pacijenta oboljelih od DM tip 2.

KLJUČNE RIJEČI: kvalitet života, dijabetes melitus, degenerativni reumatizam.



ODABRANI  
NAUČNI RADOVI  
U CJELOSTI

## UZROCI, CILJNE ĆELIJE, HISTOPATOLOGIJA I POSLEDICE VASKULARNIH LEZIJA KOD DIJABETES MELITUSA TIP 2

### CAUSES, TARGET CELLS, HISTOPATHOLOGY AND, CONSEQUENCIES OF VASCULAR LESIONS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

V. Kanjuh<sup>1,2</sup>, N. M.Lalić<sup>1,2</sup>, P. Seferović<sup>1,2</sup>, S. Popović Pejičić<sup>3,4</sup>

1 Odbor za kardiovaskularnu patologiju SANU

2 Udruženje za ateroskrozu Srbije

3 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

4 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Dijabetes melitus tipa 2 (DMT2) je opasno i potencijalno letalno oboljenje primarno zbog njegovih progresivnih i teških lezija krvnih sudova, tj. dijabetične makroangiopatije (sa kalcifikacijom arterijske mišićne medije) i dijabetične mikroangiopatije.

Uzroci dijabetičnih vaskularnih lezija

(1) Teška ateroskleroza

(2) Nerastvorljivi i ireverzibilni krajnji produkti uznapredovale glikolizacije – AGE = Advanced Glycation End products, tj. grupe oksidativno promjenjenih proteina i lipida s kojima je molekula glukoze kod hiperglikemije pravi kovalentne spojeve i precipitira AGE u zidove krvnih sudova. RAGE (receptori za AGE) su aktivirani. Visoka i dugotrajna hiperglikemija oštećuje biostrukture na jedarnom (disfunkcija mitohondrija), ćelijskom, tkivnom i organskom nivou.

(3) Dijabetična hijalina arterioloskleroza

Ciljne ćelije kod DMT2

Endoteliociti. Veća disfunkcija endotela. Smanjenje endotelne sintaze ( $\leftarrow$  eNOS)  $\rightarrow$  vazodilatatornog azot oksida (NO), koji je antiaterogen i prevenira agregaciju trombocita. Povećana sinteza vazokonstriktivnog endotelina – 1, proinflatorno stanje i adhezija leukocita. Prijemčivost za akumulaciju glukoze. AGE su stvoreni intracelularno (takođe i u vaskularnim glatko-mišićnim ćelijama).

Endotelne progenitorne ćelije iz kostne srži su blokirane kod DMT2  $\rightarrow$  nema adekvatne popravke oštećenog endotela i angiogeneze.

Vaskularne glatko-mišićne ćelije – VGMC. Proliferacija (zbog mitogene hiperinsulinemije) i migracija u intimu, sa umnožavanjem i stvaranjem veće količine ekstraćelijskog matriksa.

Abnormalna vazodilatacija i vazokonstrikcija (jer je simpatički nervni sistem oštećen kod DMT2). Reaktivni kiseonični radikali – ROS = Reactive Oxygen Species dovode do apoptoze VGMĆ.

Trombociti. Aktivacija, agregacija i tromboza.

#### Dijabetična makroangiopatija

Dijabetična makroangiopatija je, de facto: prevremena, ubrzana i teža ateroskleroza, sa većom kalcifikacijom arterija (naročito donjih ekstremiteta). Zahvaćene arterije su: koronarne (→ ishemijska koronarna srčana bolest i infarkt miokarda); unutrašnja karotidna i vertebro-bazilarna arterija i njihove cerebralne grane (→ infarkt mozga – šlog); ileo-femoralne-poplitealne arterije (→ gangrena); glavna bubrežna arterija; itd.

Pored aorte i elastičnih arterija i većih i srednjih mišićnih arterija, manje arterijske grane su takođe pogođene. Sve tri koronarne grane su češće pogođene. Već u ranijem uzrastu, veća unutrašnja površina arterije je obično pokrivena aterosklerotičnim pločama. Opstrukcija arterijskog lumena i stepen stenozе su više izraženi. Vulnerabilne aterosklerotične ploče su češće kao i njihova destabilizacija i ruptura, sa češćom sekundarnom (ne)opstruktivnom trombozom. Erozija sa trombozom centralnog dela fibrozne kape aterosklerotične ploče je češća (kao što je to, takođe, slučaj kod žena, pušača i arterijskog spazma) nego uobičajena ivična ruptura. Rezultati angioplastike balonom, stentovanja i aorto-koronarnog venskog ili arterijskog bajpas operacije su manje uspešni (zbog češće akutne ili hronične tromboze, reaktivne hiperplazije intime, restenoze i sekundarne kasnije floridne kašaste ateroskleroze). Preživljavanje je kraće.

Ateroskleroza kod DMT2 ima isti histopatološki tok (stepeni I –VIII) kao kod nedijabetičnih pacijenata ali je znatno teža jer su u igri, pored disfunkcije endotela, > LDL –a, monocita → penastih ćelija i VGMĆ, daleko proširene disfunkcije, tj.: insulinska rezistencija i hiperglikemija sa AGE, lipidni profil (> trigliceridi, < HDL, > malih gustih LDL čestica – VLDL, koje su veoma aterogene), poremećaji trombocita i faktora koagulacija, slab odgovor na hipoksiju i smanjeno stvaranje novih kolateralnih sudova (neoangiogeneza).

Dijabetična kalcifikacija arterijske glatko-mišićne medije više pogađa distalne delove arterija i to koncentrično i simetrično. Kalcifikacija se događa ne samo putem pasivnog odlaganja kalcijuma (“distrofična kalcifikacija” – taloženje kalcijuma u distrofično ili nekrotično tkivo) već i aktiviranjem relevantnih gena za stvaranje nove kosti diferencijacijom pluripotentnih mezenhimskih matičnih ćelija u osteogeničke ćelije. Proces je naročito evidentan kada reaktivni kiseonični radikali (ROS) izazivaju apoptozu VGMĆ.

#### Dijabetična mikroangiopatija arteriola i kapilara

Histopatološke lezije su sledeće:

Bazalne membrane su difuzno proširene (u ekspanziji) zbog glikolizacije kolagena (AGE), koja se događa zbog hiperglikemije (to je glavna karakteristika!). Međutim, isto se događa i sa bazalnom membranom izvan krvnih sudova, tj. kod bubrežnih kanalića. Zadebljanje bazalne membrane je posledica nakupljanja homogene, nekad višeslojne supstance, koja se pozitivno boji PAS bojenjem. Uprkos tome, dijabetični kapilari su više propustljivi za proteine plazme nego normalni!

Unutrašnje elastične membrane su proširene, iskidane i lokalno podvostručene.

Hijalinizacija (hijalina arterioloskleroza) se događa u subintimalnom prostoru arterije sa proširenjem na mediju.

VGMĆ medije su zarobljene zbog hijalina i trpe “atrofiju zbog pritiska”.

Endoteliociti su otečeni, umnožavaju se (mitogeni efekt hiperinsulinemije), ulaze u lumen praveći intralumenske mostove a nekada i obliteraciju lumena.

Zid arteriola postaje debeo, lumen sužen, tako da se smanjuje priliv krvi u odgovarajuća tkiva. Sve opisane karakteristike su pozitivno udružene sa vremenskim trajanjem DMT2 i hiperglikemije.

Potencijalno, svi organi tela mogu biti napadnuti od dijabetične mikroangiopatije, ali najčešće: mrežnjača, bubrezi, periferni nervi i mozak.

#### Dijabetična retinopatija

Prvo dolazi do zadebljanja bazalnih membrana kapilara. Zatim, proširenje kapilara → mikroaneurizme → sa eksudatom ili krvavljenjem u okolno tkivo. Kasnije, okluzija kapilara, arteriola i vena → ishemijska ognjišta (mesta “pamučne vate” = “cotton-wool spot”, koja su balonirani krajevi oštećenih aksona mrežnjače = mikroinfarkti). Na kraju, fibrozna proliferacija, neovaskularizacija, krvavljenja → problemi sa vidom → slepoća.

#### Dijabetična glomerularna nefropatija

Glikolizacija proteina – AGE u glomerularnom mezangiumu i bazalnoj membrani, sa proširenjem mezangiuma i zadebljanjem bazalne membrane.

#### Hijalina arterioloskleroza (afarentne i eferentne arteriole).

Povećani gubitak albumina (proteinurija) → glomeruloskleroza. Može biti difuzna ili nodularna forma (Kimmelstiel – Wilson-ova lezija, zbog nakupljanja PAS materijala na periferiji glomerularnih klubeta) → hronična insuficijencija bubrega.

#### Dijabetična periferna simetrična neuropatija.

Lezije vasa nervorum. Senzorna (počinje gubitkom osetljivosti palca stopala), motorna, autonomna (muška erektilna disfunkcija → impotencija) i mešovita.

Dijabetično stopalo = dijabetična periferna neuropatija + dijabetična opstruktivna ateroskleroza (prvi današnji razlog za amputaciju).

#### Dijabetično oštećenje mozga.

Hijalina arterioloskleroza. Multipni, mali lakunarni infarkti i ishemijska degeneracija bele mase → vaskularna demencija. Reaktivni kiseonični radikali (ROS) direktno oštećuju mijelin neurocita, makromolekule i membrane nervnih ćelija, uzrokujući njihovu apoptozu (kao što to čine i sa endoteliocitima, pericitima i VGMĆ).

## ZAKLJUČCI

1.Histopatološke lezije arterija i kapilara u formi dijabetične makro i mikroangiopatije su glavni uzrok smrti bolesnika sa DMT2.

2.Dijabetična makroangiopatija je ateroskleroza ali prevremena, ubrzana i teža jer su uključene i inherentne karakteristike DMT2, koje su jako aterogene.

3.Dijabetična mikroangiopatija (retinopatija, glomerularna nefropatija, periferna simetrična neuropatija i oštećenje mozga) je posledica AGE-a, veće propustljivosti kapilara (uprkos proširenoj bazalnoj membrani) i hijalinoze arteriola.

4.Događaju se komplikacije: teže forme srčanog ili moždanog infarkta, gangrena donjih ekstremiteta (amputacija), mrežnjače (slepoća), lezije bubrega (hronična insuficijencija), periferna bilateralna neuropatija (uključujući i mušku erektilnu disfunkciju - impotencija) i oštećenja mozga (mikroinfarkti).

5.Shodno kardio-dijabetologiji, DMT2 se mora tretirati kao prvi koronarni događaj, tj. DMT2 je njegov ekvivalent.

6.Preventivne mere protiv DMT2 (“zdrav životni stil”) su praktično iste kao i za ateroskleroza, gojaznost, metabolički sindrom, hipertenziju i Alchajmerovu bolest.

Diabetes mellitus type 2 (DMT2) is dangerous and potentially lethal disease primarily because of its progressive and severe blood vessels lesions, i.e.: The diabetic macroangiopathy (and calcification of the arterial muscular media) and, the diabetic microangiopathy.

Causes of diabetic vascular lesions

(1) More severe atherosclerosis

(2) The insoluble and irreversible advanced glycation end products – AGE, i.e. the groups of oxidative modified proteins and lipids with whom the glucose molecule in hyperglycemia makes the covalent links and precipitation of AGE into the blood vessel walls. RAGE (receptors for AGE) are activated. High and long standing hyperglycemia alters the biostructures in nuclear (mitochondrial dysfunction), cellular, tissue and, organ level.

(3) Diabetic hyaline arteriosclerosis

Target cells in DMT2

Endotheliocytes. Greater endothelial dysfunction. Diminution of endothelial nitric oxide synthase (< eNOS) → < vasodilative nitric oxide (NO), which is anti-atherogenic and prevents platelet aggregation. Increased synthesis of vasoconstrictive endothelin-1, proinflammatory condition and, leukocytes adhesion. Susceptible to accumulation of intracellular glucose. AGEs are formed intracellularly (as well as in VSMCs).

Endothelial progenitor cells from bone marrow are impaired in DMT2 → no adequate repair of injured endothelium and angiogenesis.

Vascular smooth muscle cells – VSMCs. Proliferation (mitogenic effect of hyperinsulinemia) and migration into the intima, with replication and production of greater amount of extracellular matrix. Abnormal vasodilatation and vasoconstriction (sympathetic nervous system is altered in DMT2). Reactive Oxygen Species (ROS) → apoptosis.

Platelets. Activation, aggregations and thrombosis.

Diabetic macroangiopathy

Diabetic macroangiopathy is, de facto: preterm, accelerated and more severe atherosclerosis, with greater arterial calcification (especially of lower extremities). The involved arteries are: Coronary arteries (→ ischaemic coronary heart disease and myocardial infarction); internal carotid and vertebro-basilar arteries and their branches – cerebral arteries (→ cerebral infarction – stroke); ilio-femoral-popliteal arteries (→ gangrene); main renal artery; etc.

Besides the aorta and elastic arteries and large and medium size muscular arteries, the smaller arterial branches are affected as well. The all three coronary branches are more often affected. Already in younger age the greater arterial internal surface is usually covered by atherosclerotic plaques. Arterial luminal obstruction and the degree of stenosis are more pronounced. The vulnerable atherosclerotic plaques are more frequent as well as their destabilization and rupture, with more frequent secondary (non)obstructive thrombosis. The erosion with thrombosis of the central part of fibrous cap of the atherosclerotic plaque is more frequent (as in women, smoker and, arterial spasms) than its usual edge rupture. The results of the balloon angioplasty, stenting and, aortocoronary venous or arterial bypass operation are less successful (because of more frequent acute or chronic thrombosis, reactive intimal hyperplasia, restenosis and secondary, later florid gruel atherosclerosis). The prognosis for longer survival is more poor.

Atherosclerosis in DMT2 follows the same histopathologic course (grades I-VIII) as in

non-diabetic patients but it is more severe because it affects, besides the endothelium, > LDL, monocytes → foam cells and, VSMCs, far more widespread dysfunctions, i.e.: insulin resistance and hyperglycemia with AGE, lipid profile (> triglycerides, < HDL, > level of small dense LDL particles –VLDL, which are highly atherogenic), disturbance of platelets and clotting factors, poor response to hypoxia and, less formation of new collateral vessels (neovascularisation).

Diabetic calcification of the arterial smooth muscle media is more affecting the distal portion of the arteries in concentric and symmetric way. The calcification occurs not only by passive calcium deposition (“dystrophic calcification”- precipitation of calcium in dystrophic or necrotic tissue) but rather by activation of relevant genes for formation the new bone by differentiation of pluripotent mesenchymal stem cells into the osteogenic cells. The process is especially evident when ROS induces apoptosis of VSMCs.

Diabetic microangiopathy of arterioles and capillaries

The histopathological lesions are as follow:

The basal membranes are diffusely enlarged (in expansion) as the glycation of their collagen (AGE) occurs because of hyperglycemia (hallmark!). However, the same occurs in basal membrane outside the blood vessels, i.e. of the kidney tubules. The thickening (widening) of the basal membrane is made by a homogenous, sometimes multilayered substance positive with PAS stain. Despite this, diabetic capillaries are more leaky than normal to plasma proteins!

The internal elastic membranes enlarged, interrupted and locally duplicated.

Hyalinization (hyaline arteriosclerosis) occurs in the subintimal arteriolar areas with extension into the media.

VSMCs of the media are captured by hyaline and undergo “atrophy by compression”.

Endotheliocytes are oedematous, with proliferation (mitogenic effect of hyperinsulinemia) into the lumen making intraluminal bridges, sometimes obliteration.

The wall of arterioles become thick, with narrow lumen, which reduces the blood influx to the relevant tissues. All described characteristics are positively associated with duration of DMT2 and hyperglycemia.

Potentially, all organs of the body can be attacked by diabetic microangiopathy but, more preferable: retina, kidney, peripheral nerves and brain.

Diabetic retinopathy.

First, thickening of the capillary basement membrane. Then, capillary dilatation → microaneurysms → exudate or haemorrhage into the surrounding tissue. Later, occlusion of capillaries, arterioles and veins → ischaemic areas (cotton-wool spot = the ballooned ends of damaged retinal axons = microinfarctions). At the end, fibrous proliferation, neovascularisation, haemorrhages → vision problems → blindness.

Diabetic glomerular nephropathy.

Glycation to proteins (AGE) of the glomerular mesangium and basement membrane, with mesangial expansion and basement membrane thickening.

Hyaline arteriosclerosis (of afferent and efferent arteriole).

Increased urinary losses of albumin (proteinuria) → glomerulosclerosis diffuse or nodular form (the Kimmelstiel – Wilson lesion, because of accumulation of periodic acid schiff positive material – PAS in the periphery of glomerular tufts) → chronic renal failure.

Diabetic peripheral symmetric neuropathy.

Lesions of vasa nervorum. Sensorian (begins as loss of sensation in the toes), motor, autonomic (male erectile dysfunction → impotentia) and mixtus.

Diabetic foot disease = Diabetic peripheral neuropathy + diabetic obstructive atherosclerosis (N<sup>o</sup>1 reason for amputation today).

Diabetic brain damage.

Hyaline arteriolosclerosis. Multiple small lacunar infarctions and ischaemic white matter degeneration → vascular dementia. ROS directly damage neurocyte myelin, macromolecules and, membranes of nerve cells and induced their apoptosis (as well as apoptosis of endotheliocytes, pericytes and, VSMCs).

Conclusions

1. Histopathologic lesions of arteries, arterioles and capillaries in the form of diabetic macro and microangiopathy are the main cause of death of the patients with DMT2.

2. Diabetic macroangiopathy is atherosclerosis but preterm, accelerated and more severe because the inherent features of DMT2 are also included, which are highly atherogenic.

3. Diabetic microangiopathy (retinopathy, glomerular nephropathy, peripheral symmetrical neuropathy and, brain damage) is the consequence of greater leaking of capillary (in spite of wide basement membrane), AGE and hyalinosis of arterioles.

4. Complications occurs, i.e.: more severe forms of heart or brain infarction, gangrene of lower extremities (amputation), retinal (blindness), kidney lesions (chronic insufficiency), periferal bilateral neuropathy and male erectile dysfunction (impotentia) and, brain damage (microinfarctions).

5. According to cardio-diabetology, DMT2 must be treated as the first coronary event, i.e. the DMT2 is its equivalent.

6. The preventive measures for DMT2 ("Healthy life style") are practically the same as for atherosclerosis, obesity, metabolic syndrome, hypertension and, Alzheimer disease.

*Напомена: Рад је финансиран у оквиру Пројекта САНУ – В.Кањух «Патолошка морфологија и морфолошко-клиничке корелације у кардиоваскуларним болестима (укључујући и историјске аспекте)», 2017.*

## POVEZANOST SISTEMSKE INFLAMACIJE SA PREDIJABETESOM KOD PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU

### ASSOCIATION OF SUBCLINICAL INFLAMMATION AND PREDIABETES IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

V. Soldat-Stanković<sup>1,2</sup>, G. Malešević<sup>1,2</sup>, S. Stanković<sup>1,2</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>

1 UKC Republike Srpske Banja Luka

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

#### SAŽETAK

Uvod: Marker inflamacije C-reaktivni protein (CRP) je povezan sa dijabetesom i kardiovaskularnom bolešću. Međutim, povezanost između CRP i predijabetesa nije dovoljno istražena. Cilj rada je bio utvrditi povezanost predijabetesa sa subkliničkom inflamacijom, kao i ispitati korelaciju senzitivnog CRP (hsCRP) sa glikemijom našte i 2h glikemijom u opterećenju tokom OGTT testa. Metode: Istraživanje je obuhvatilo 106 pacijenata sa angiografski dijagnostikovanom koronarnom bolešću, koji su na osnovu testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) klasifikovani u grupu sa tipom 2 dijabetesa (T2D, n=34), grupu sa oštećenom glikemijom našte i intolerancijom na glukozu (IFG/IGT, n=38) i grupu sa normalnom glukoznom tolerancijom (NGT, n=34). Kontrolnu grupu činili su ispitanici sa normalnom glukoznom tolerancijom i bez koronarne bolesti (n=100), individualno mečovani po starosti i indeksu tjelesne mase (ITM) sa koronarnim bolesnicima uključenim u ispitivanje. Kod svih je određen cirkulišući nivo lipida, insulina, hsCRP, nivo albumina u jutarnjem uzorku mokraće, izračunat indeks insulinske rezistencije HOMA. Rezultati: Nivo hsCRP bio je povišen u grupi koronarnih bolesnika sa dijabetesom (p<0,05), kao i grupi pacijenata sa predijabetesom (p<0,05), u poređenju sa kontrolnom grupom. Vrijednosti hsCRP nisu se značajno razlikovale kod koronarnih bolesnika, bez obzira na glikemijski status (p>0,05). Nađena je značajna korelacija hsCRP-a sa glikemijom u 120 min. OGTT testa (p<0,05), nezavisna od postojeće gojaznosti. Zaključak: Hronična subklinička inflamacija, detektovana povišenim nivoom C reaktivnog proteina je snažnije povezana sa glikemijom u opterećenju nego sa glikemijom našte. Predijabetes dovodi do porasta markera subkliničke inflamacije, što je u vezi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Кључне riječi: C-reaktivni protein, hiperglikemija, predijabetes, koronarna bolest

## ABSTRACT

**Background/aims:** C-reactive protein (CRP), a marker of inflammation, is associated with diabetes and cardiovascular disease. However, studies examining the association between CRP and prediabetes are limited. In this present study, we aimed to clarify if prediabetes is associated with subclinical inflammation and to establish the correlation between sensitive CRP (hsCRP) and both fasting and postload glucose concentration. **Material and methods:** A cohort of 106 patients with angiographically proven coronary artery disease had their glycemic status evaluated by oral glucose tolerance test (OGTT) and were classified either as newly diagnosed type 2 diabetes (T2D, n=34), impaired fasting glucose (IFG) plus impaired glucose tolerance (IGT) (IFG/IGT, n=38) or normal glucose tolerance group (NGT, n=34). A control group (n=100) consisted of age- and body mass index (BMI)-matched healthy subjects with a normal OGTT. Circulating concentrations of lipids, hsCRP and urinary albumin concentration in a first morning void were measured. HOMA index was calculated. **Results:** Subclinical inflammation markers were elevated in coronary patients with diabetes ( $p < 0,05$ ), and prediabetes ( $p < 0,05$ ), compared to healthy controls. No difference was found in hsCRP level among coronary patients, regardless of glucose tolerance status ( $p > 0,05$ ). Postload glucose concentration was independently associated with circulating hsCRP independent of underlying obesity ( $p > 0,05$ ). **Conclusions:** Chronic, subclinical inflammation, as indicated by elevated circulating CRP levels, is more strongly associated with post-challenge glycemia than with fasting glucose levels. Our results suggest that prediabetes leads to increased concentrations of subclinical inflammation markers which are associated with increased risk for cardiovascular disorders.

**Keywords:** C-reactive protein, hyperglycemia, prediabetes, coronary disease

## UVOD

Prevalenca dijabetes melitusa tipa 2 (T2D) je u stalnom porastu, udružena sa značajnim kardiovaskularnim oboljevanjem i smrtnošću[1,2]. Podaci iz studija ukazuju da postoji značajno povećan kardiovaskularni rizik i prije ispoljavanja manifestnog dijabetesa kod osoba sa intolerancijom na glukozu (IGT) i/ili oštećenom glikemijom našte (IFG)[3]. *Oštećena* glikemija našte (IFG) i intolerancija na glukozu (IGT), koji se često nazivaju 'predijabetes', odražavaju prirodan tok progresije iz stanja normalne glukozne tolerancije u T2D.

Smatra se da sistemska inflamacija može imati centralnu ulogu u patogenezi dijabetesa i ateroskleroze[4,5]. C-reaktivni protein (CRP), marker sistemske inflamacije, je nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti[6,7]. Povišen nivo CRP je takođe prisutan kod pacijenata sa intolerancijom na glukozu (IGT) i dijabetesom[8,9]. Nekoliko prospektivnih studija je pokazalo da je povišen nivo CRP nezavisni faktor rizika za nastanak dijabetesa[10,11]. Iako ovi nalazi ukazuju da je nivo CRP u perifernoj krvi usko povezan sa nivoom glukoze, ostaje nejasno da li ova povezanost postoji na nivou glikemije predijabetičkog opsega.

Cilj rada bio je ispitivanje korelacije senzitivnog CRP (hsCRP) sa glikemijom našte i postprandijalnom glikemijom, kod osoba oboljelih od koronarne bolesti sa različitim stepenom glukozne tolerancije.

## METODE

Istraživanje je dizajnirano po tipu studije presjeka. U KC Banja Luka u periodu od aprila do avgusta 2014. godine dijagnostikovano je 106 pacijenata sa koronarnom bolešću na osnovu koronarne angiografije. U svih pacijenata, uključujući i kontrolne ispitanike, urađen je 2h oralni test glukozne tolerancije (OGTT), nakon kojeg su pacijenti podijeljeni u tri grupe od po najmanje 30 pacijenata u zavisnosti od stanja glukozne tolerancije: grupa sa tipom 2 dijabetesa, grupa sa poremećenom glikemijom našte/intolerancijom glukoze i grupa sa normalnom glukoznom tolerancijom.

Kontrolnu grupu činilo je 100 ispitanika sa normalnom glukoznom tolerancijom i bez koronarne bolesti, koje su individualno mečovane po godinama starosti i indeksu tjelesne mase (ITM) sa koronarnim bolesnicima uključenim u ispitivanje.

Dijagnoza tipa 2 dijabetesa/intolerancije glukoze/poremećene glikemije našte postavljena je na osnovu kriterijuma SZO. Koronarna bolest definisana je kao prisustvo stenozе >50% u najmanje jednom glavnom koronarnom sudu ili grani.

Svim pacijentima uzeta je anamneza, urađen fizikalni pregled, dvokratno mjerenje arterijskog krvnog pritiska standardnom metodom živinim manometrom, antropometrijska mjerenja (obim struka, tjelesna masa i visina, ITM). Anamnestički su kod pacijenata prikupljeni sljedeći podaci: starost, pol, pušački status, porodična pojava dijabetesa ili koronarne bolesti. Nakon prekonoćnog gladovanja kod svih pacijenata uzeta je venska krv i urađena su sljedeća laboratorijska mjerenja: određivanje glikemije našte, a zatim nakon 2h od ingestije 75 g glukoze tokom OGTT-a, određivanje bazalnog nivoa insulina imunohemijskom metodom ECLIA, određivanje nivoa hs CRP imunoturbidimetrijskom metodom na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača, određivanja nivoa mikroalbuminurije u jednokratnom jutarnjem uzorku mokraćne imuniturbidimetrijskom metodom takođe na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača, određivanje lipida (ukupni holesterol, HDL-h, LDL-h, trigliceridi) nakon 12 h gladovanja direktnim enzimatskim metodama. Insulinska rezistencija određena je pomoću homeostatskog modela HOMA-IR po formuli:  $\text{insulin našte (mU/l)} \times \text{GUK našte (mmol/l)} / 22,5$ .

Statističke analize za komparaciju srednjih vrednosti varijabla između grupa ispitanika sprovedene su primjenom sljedećih testova T-test, ANOVA,  $\chi^2$ -test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, a korelacija između parametara izračunavanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije. Vrijednosti za vjerovatnoću  $p < 0,05$  smatrane su statistički signifikantnim. U statističkoj obradi podataka korišćen je softverski paket SPSS verzija 20.0.

## REZULTATI

Tabela 1. Sociodemografske i antropometrijske karakteristike ispitanika

	Koronarni bolesnici			Kontrolna grupa	
	NGT	IFG/IGT	DM T2	NGT, bez KB	
Godine	61,5 (40-70)	61 (36-70)	62,5 (49-70)	60,5 (41-70)	NS
Muški pol, n %	24 (70,6%)	27 (71,1%)	25 (73,5%)	42 (42%)	p=0,013
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 (4,22)	29,9 (4,75)	29,2 (4,0)	27,7 (4,2)	NS
TT (kg)	85 (57-128)	90 (45-115)	85 (64-120)	81 (54-110)	NS
Obim struka (cm)	97 (12)	103 (13)	106 (12)	99 (11)	p=0,021
Hipertenzija, n %	29 (85,3%)	34 (89,5%)	32 (94,1%)	70 (70%)	p=0,024
Pušenje (aktivni/bivši), n %	12/17 (35,3/50%)	12/11 (31,6/28,9%)	8/16 (23,5/47,1%)	47/8 (47/8%)	p=0,01
Hereditet DM T2, n %	3 (8,8%)	1 (2,6%)	11 (32,4%)	10 (10%)	p=0,001
Hereditet KB, n %	21 (61,8%)	26 (68,4%)	22 (64,7%)	55 (55%)	NS

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$ SD, medijana [interkvartilni razmak], ili procenti.

Na osnovu OGTT dobijena je sljedeća distribucija glukometaboličkih poremećaja: novootkriveni dijabetes kod 32,1% (n=34) bolesnika, predijabetes (IFG/IGT) kod 35,8% (n=38) bolesnika i normalna glukozna tolerancija kod 32,1% (n=34) bolesnika.

Demografske i kliničke karakteristike koronarnih bolesnika i kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 1. i 2. U odnosu na klasične kardiovaskularne faktore rizika nije bilo značajnih razlika između grupa u odnosu na starost, tjelesnu masu, BMI, nivo ukupnog holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i herediteta koronarne bolesti (p>0,05).

Tabela 2. Kliničke karakteristike ispitanika

	Koronarni bolesnici			Kontrolna grupa	
	NGT	IFG/IGT	DM T2	NGT, bez KB	
GUK našte (mmol/l)	5,14 (0,41)	5,53 (0,57)	7,58 (2,2)	5,24 (0,52)	p<0,001
GUK 120 min. (mmol/l)	5,81 (1,13)	8,81 (0,98)	14,6 (4,13)	6,17 (1,28)	p<0,001
CHOL (mmol/l)	5,25 (1,3)	5,3 (1,18)	5,22 (0,98)	5,65 (1,21)	NS
LDL (mmol/l)	3,45 (0,83)	3,52 (1,01)	3,47 (0,83)	3,8 (1,1)	NS
HDL (mmol/l)	1,16 (0,28)	1,16 (0,25)	1,1 (0,22)	1,29 (0,29)	p=0,018
TG (mmol/l)	1,62 (0,82)	1,85 (0,93)	1,87 (0,81)	1,58 (0,81)	NS
HOMA IR	2,4 (0,9-12)	2,7 (0,9-12)	4,5 (0,8-21)	2,5 (0,8-6,8)	p<0,001
Insulin (uIU/ml)	10,8 (4,3-30)	10,2 (5,4-41,2)	12,8 (2,9-55,6)	10,9 (4,0-29,5)	NS
hsCRP (ng/l)	1,65 (0,3-3,7)	1,66 (0,4-7,3)	1,79 (0,5-7,3)	1,32 (0,3-3,7)	p=0,029
Albumini (U)	9,15 (0,4-581)	14,6 (0,7-560)	32,6 (0,5-463)	13,3 (0-111)	p=0,047

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$ SD, medijana [interkvartilni razmak], ili procenti.

Koronarni bolesnici sa novootkrivenim dijabetesom su imali više vrijednosti albuminurije (p=0,031), a niži HDL (p=0,014) u odnosu na kontrolnu grupu, a značajno veći obim struka (p=0,028) i HOMA IR (p<0,001) od koronarnih bolesnika sa normalnom glukoznom tolerancijom, kao i trend prema većoj IR u odnosu na pacijente sa predijabetesom (p=0,054), iako su vrijednosti insulina bila uporediva.

Nivo hsCRP bio je povišen u grupi koronarnih bolesnika sa dijabetesom (p=0,034), kao i grupi pacijenata sa predijabetesom (p=0,042) u poređenju sa kontrolnom grupom. Vrijednosti hsCRP nisu se značajno razlikovale kod koronarnih bolesnika, bez obzira na glikemijski status (p>0,05).

Korelacija hsCRP sa ostalim parametrima prikazana je u Tabeli 3. Značajna je jedino korelacija hsCRP-asaglikemijom 120min OGTT testa, dok su ostale korelacije slabe i nisu značajne.

Tabela 3. Korelaciona analiza kod svih ispitanika

	CRP	
	r	p
Godine	0,087	0,147
HOMA-IR	0,157	0,058
BMI	0,093	0,263
OS	0,101	0,227
Glikemija 0 min	0,096	0,250
Glikemija 120 min	0,220	0,008
TG	0,002	0,981
HDL	-0,103	0,217

## DISKUSIJA

Dijabetes je dokazan faktor rizika za koronarnu bolest. Još uvijek je otvoreno pitanje da li je kod osoba bez dijabetesa glikemija nedijabetičkog ranga povezana sa kardiovaskularnim rizikom. Nađena je kontinuirana povezanost između nivoa glikemije i rizika nastanka koronarne bolesti i ispod graničnih vrijednosti za dijabetes [12,13]. Mnoge studije su pokazale da je glikemija u opterećenju snažniji prediktor kardiovaskularne bolesti u poređenju sa glikemijom našte [13,14,15]. Smatra se da subklinička inflamacija, označena povišenim nivoom C reaktivnog proteina u serumu, može dijelom objasniti povezanost kardiovaskularne bolesti sa glikemijom u opterećenju.

U ovoj studiji nađene su povišene vrijednosti hsCRP u grupi pacijenata sa dijabetesom i predijabetesom u poređenju sa kontrolnom grupom, što je u skladu sa rezultatima drugih autora [16]. Gui i saradnici našli su postepen porast nivoa hsCRP kod pacijenata sa angiografski dokumentovanom koronarnom bolesti sa promjenom glukozne tolerancije od normotolerancije preko IGT do T2DM, ali sa statistički značajnom razlikom između osoba sa normotolerancijom i T2DM [17]. Kod naših ispitanika vrijednosti hsCRP nisu se značajno razlikovale kod koronarnih bolesnika, bez obzira na glikemijski status. Prosječne vrijednosti hsCRP u sve tri grupe bile su unutar granica koje se smatraju normalom (<3mg/l) [18].

Takođe je nađena povezanost subkliničke inflamacije sa glikemijom u 120 min, koja je bila nezavisna od gojaznosti, kao i ostalih doprinosećih faktora kao što je starost, nivo lipida i stepen insulinske rezistencije, slično rezultatima IRAS studije [19]. U nekoliko studija saopšteno



je da je povišen nivo hsCRP snažnije povezan sa IGT nego IFG[20,21]. Iako se i IFG i IGT smatraju predijabetesom, ova dva stanja se razlikuju u pogledu patofiziologije i rizika za tip 2 dijabetesa i kardiovaskularne bolesti. Osobe sa IGT karakteriše insulinska rezistencija na nivou mišića i oštećena druga faza insulinske sekrecije, dok osobe sa IFG imaju prvenstveno insulinsku rezistenciju na nivou jetre i oštećenu prvu fazu insulinske sekrecije[22]. Normalna glikemija našte zahtijeva očuvanu bazalnu insulinsku sekreciju u kombinaciji sa insulinskom senzitivnošću na nivou jetre dovoljnom da kontroliše sintezu glukoze u jetri. Normalna glikemija nakon opterećenja zahtijeva adekvatan beta ćelijski sekretorni odgovor i adekvatnu insulinsku senzitivnost na nivou perifernih tkiva, prvenstveno skeletnih mišića. Takođe postoje i razlike u kliničkim karakteristikama IGT i IFG. Iako su oba stanja povezana sa kardiovaskularnim rizikom, pokazano je da je ovaj rizik veći u IGT[13], što se dijelom može objasniti povećanim stepenom inflamacije, što je pokazano i u ovoj studiji. s obzirom da su većinu pacijenata sa predijabetesom činili pacijenti sa IGT.

Rezultati ove studije pokazali su da je glikemija u opterećenju, a ne glikemija našte povezana sa vrijednostima CRP, koji se smatra rizikom za kardiovaskularne bolesti. Različiti mehanizmi mogu doprinijeti povezanosti povišene glikemije i inflamacije. Glikemija indukuje proinflamatorne promjene, uključujući aktivator protein 1, matriks metaloproteinaze i tkivne faktore, koji regulišu procese koji su povezani sa rupturom aterosklerotskog plaka i trombozom. Akutni porast koncentracije glukoze u krvi može povećati proizvodnju slobodnih radikala putem neenzimatske glikolizacije proteina i lipida endotela i poremećajem odnosa NADH i NAD<sup>+</sup> zbog porasta glukoze unutar ćelija[23,24].

Poznato je da je masno tkivo aktivan endokrini organ koji proizvodi brojne citokine. Gojaznost, posebno abdominalna, uzrokuje niskostepenu inflamaciju sa produkcijom proinflamatornih citokina i promjenjenim odgovorom na stimulaciju[25,26]. U ovoj studiji pacijenti sa predijabetesom su imali povećane koncentracije markera inflamacije, u poređenju sa kontrolama mečovanim prema indeksu tjelesne mase, što govori da je povezanost između predijabetesa i subkliničke inflamacije bila nezavisna od stepena gojaznosti.

## ZAKLJUČAK

Hronična subklinička inflamacija, detektovana povišenim nivoom C reaktivnog proteina je snažnije povezana sa glikemijom u opterećenju, nego sa glikemijom našte. Predijabetes dovodi do porasta markera subkliničke inflamacije, što je u vezi sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

## LITERATURA

- [1] Fox CS, Coady S, Sorlie PD et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544–1550
- [2] Milicevic Z, Raz I, Beattie SD et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diab Care* 2008;31(Suppl 2):S155–S160
- [3] DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Assessment and treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: IGT and IFG. *Am J Cardiol* 2011;108(3S):3B-24B
- [4] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2–II10
- [5] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126
- [6] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979

- [7] Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–733
- [8] *Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetologia* 2002;45:151
- [9] *Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care* 1999;22:1971–1977
- [10] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334
- [11] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384–2389
- [12] Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2147–2155
- [13] DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397–405
- [14] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):217S–222S
- [15] Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gobin R, Seshasai SR, Forouhi NG, Sigurdsson G, Danesh J, Gudnason V. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2010;25;7(5):e1000278
- [16] Colak A, Akinci B, Diniz G, Turkon H, Ergonen F, Yalcin H, Coker I. Postload hyperglycemia is associated with increased subclinical inflammation in patients with prediabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;73(5):422-427
- [17] Gui MH, Hong J, Lu AK et al. High sensitive C-reactive protein, adiponectin, and urine albumin excretion rate in Chinese coronary artery disease patients with different glucose tolerance status. *Chin Med J (Engl)*, 2008;121(24):2509–2516
- [18] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499–511
- [19] Festa A, D’Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med* 2002;19(11):939–943
- [20] Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, Dakovska L. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:56–60
- [21] Jaiswal A, Tabassum R, Podder A, Ghosh S, Tandon N, Bharadwaj D. Elevated level of C-reactive protein is associated with risk of prediabetes in Indians. *Atherosclerosis* 2012;222:495–501
- [22] Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, De-Fronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006;55:1430–1435

- [23] Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006;84:70–76
- [24] Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997;14(S3):S45–S49
- [25] Mitchell JB, Phillips MD, Yellott RC, Currie LM. Resistance and aerobic exercise: the influence of mode on the relationship between IL-6 and glucose tolerance in young men who are obese. *J Strength Cond Res* 2011;25:1529–1537
- [26] Janowska J, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabolism* 2006;55:1495–1499

## ZNAČAJ ODREĐIVANJA SUROGAT MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA

### THE SIGNIFICANCE OF SURROGATE MARKERS FOR ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

G. Malešević<sup>1,3</sup>, V. Soldat-Stanković<sup>1,3</sup>, S. Stanković<sup>2,3</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,3</sup>

1 Klinika za unutrašnje bolesti, Odjeljenje endokrinologijesainternom medicinom, Univerzitetsko kliničkicentarRepublike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde-Univerzitetsko klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

**Uvod:** Kliničko procjenjivanje aterosklerotskih komplikacija u dijabetes melitusu tip 2 (T2DM) je preusmjereno na otkrivanje subkliničkih oblika ateroskleroze primjenom neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Surogat markeri subkliničke ateroskleroze su intima media kompleks (IMK) karotidnih arterija i mikroalbuminurija (McA), koji su i prediktori kardiovaskularnih događaja.

**Cilj rada** je bio da se analizira povezanost kardiovaskularnih faktora rizika sa debljinom IMK u grupi ispitanika sa McA i grupi ispitanika sa normoalbuminurijom bez istorije o prisutnosti kardiovaskularnih bolesti (KVB).

**Metode:** Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika oboljelih T2DM bez predhodne istorije o prisutnosti KVB, dobi 40-70 godina starosti. Na osnovu prisutnosti albuminurije ispitanici su podjeljeni u dvije grupe:30 ispitanika sa McA i 30 ispitanika sa normoalbuminurijom. Ispitanicima je ultrazvučno izmjerena debljina IMK karotidnih arterija te je analizirana povezanost kardivaskularnih faktora rizika sa debljinom IMT-a u obe grupe.

**Rezultati:** Kodispitanika sa mikroalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa polom ispitanika (p=0.245), starosnom dobi (p=0.954), pušenjem (p=0.506), BMI (p=0.376), HDL holesterolom (p=0.415) i trigliceridima (p=0.271), dok je utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa trajanjem dijabetesa (p=0.022), HbA1c (p=0.031), dnevnim prosjekom glikemije (p=0.004), ukupnim holesterolom (p=0.003) i LDL holesterolom (p=0.005). Kod ispitanika sa normoalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa kardiovaskularnim faktorim rizika.

**Zaključak:** Kod oboljelih od T2DM povećana je incidenca KVB. Postoji povezanost debljine ITM u grupi ispitanika sa McA sa trajanjem dijabetesa, stepenomregulacijeglikemije (HbA1c, dnevnogprofila glikemije) i ukupnim i LDL holesterolom. McA je prediktor pojave zadebljanja IMT. Uvođenjem mjerenja IMT karotidnih arterija kod osoba saMcAsaprisutnim tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika, poboljšalabise stratifikacija rizika za kardiovaskularna oboljenja. Rano identifikovanje faktora rizika za nastanak KVB kod osoba sa dijabetesom tipa 2, omogućava pravovremenu primjenu adekvatne terapije te smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

**Ključne riječi:**dijabetes mellitus, ateroskleroza, surogat markeri

## Abstract

**Introduction:** Clinical assessment of atherosclerotic complications in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is diverted to detection of subclinical form of atherosclerosis using the non-invasive diagnostic methods. Surrogate markers for subclinical atherosclerosis are intima media thickness of carotid arteries (IMT) and microalbuminuria (McA), which are the predictors of cardiovascular events.

**Objective** of the study was to analyze the connection between cardiovascular risk factors and IMT in the group of patients with McA and the group without McA and history of the presence of cardiovascular disease (CVD).

**Methods:** The study included 60 subjects with T2DM and with no previous history of the presence of cardiovascular disease, aged 40 to 70 years of age. Divided into two groups: 30 patients with McA and 30 subjects without McA. IMT of the carotid arteries of all examinees were ultrasonically measured and correlation of cardiovascular risk factors with a thickness of IMT in both groups were analyzed.

**Results:** In patients with microalbuminuria there is no significant association with IMT pole subjects ( $p = 0.245$ ), age ( $p = 0.954$ ), smoking ( $p = 0.506$ ), BMI ( $p = 0.376$ ), HDL cholesterol ( $p = 0.415$ ) and triglycerides ( $p = 0.271$ ), whereas there is statistically significant association between IMT and duration of diabetes ( $p = 0.022$ ), HbA1c ( $p = 0.031$ ), daily average blood glucose ( $p = 0.004$ ), total cholesterol ( $p = 0.003$ ) and LDL cholesterol ( $p = 0.005$ ). In subjects without microalbuminuria there is no significant association between IMT and cardiovascular risk factor.

**Conclusion:** In patients with T2DM there is increased incidence of CVD. There is a connection between thickness of IMT in the group of patients with McA with diabetes duration, level of glycemic control (HbA1c, daily glycemic profile) and total and LDL cholesterol. McA is a predictor for occurrence of IMT thickening. The introduction of IMT measurement of the carotid arteries in patients with McA and current traditional cardiovascular risk factors, would improve the stratification of cardiovascular risk. Early identification of risk factors for CVD in people with type 2 diabetes would allow well timed application of adequate therapy and decrease morbidity and mortality rates

**Keywords:** diabetes mellitus, atherosclerosis, surrogate markers

## Uvod

Ateroskleroza je složen proces multifaktorijske etiologije, čije su najteže forme ishemijska bolest srca, ishemijska bolest mozga i periferna arterijska bolest, koji su najčešći uzrok oboljevanja i umiranja u razvijenim zemljama svijeta. Razvoj ateroskleroze počinje oštećenjem endotela, koje može biti izazvano fizičkim, hemijskim, toksičnim, infektivnim i imunološkim faktorima, koji vode aktivaciji ili oštećenju endotelnih ćelija. Endotel krvnih sudova ima jednu od ključnih uloga u održavanju homeostaze u kardiovaskularnom sistemu, a njegova disfunkcija ima inicijalnu ulogu u nastanku procesa ateroskleroze (1,2,3). Posljedice ateroskleroze danas su glavni uzrok smrtnosti stanovnika razvijenih zemalja svijeta. Započinje već u djetinjstvu, sporo napreduje, a njene kliničke manifestacije obično se pojavljuju u srednjoj ili kasnijoj životnoj dobi. Danas je dokazan mogući uticaj brojnih faktora rizika na razvoj ateroskleroze. Aterosklerotske promjene osoba sa T2DM javljaju se ranije nego u opštoj

populaciji i jedan su od uzroka povećanog mortaliteta. Već samo smanjenje tolerancije glukoze predstavlja rizik od nastanka ateroskleroze. Patofiziologija aterosklerotskih promjena kod osoba sa dijabetesom nastaje kao posljedica hiperglikemije, dislipoproteinemije, hiperinsulinizma, poremećaja koagulacije i oksidativnog stresa. Ovi faktori uključeni su u patogenezu nastanka endotelne disfunkcije. Oni dovode do smanjenja bioraspodjelivosti azotnog oksida, povećanja oksidativnog stresa, poremećaja prenosa ćelijskih signala i poremećaja aktivacije receptora za uznapredovale produkte glikozilacije (4). Aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama bolesnika sa dijabetesom pretežno su difuzne, višestruko stenozirane, često su zahvaćene manje arterije, odnosno incidenca zahvaćenosti dva ili tri krvna suda je češća nego kod nedijabetičara (5). Albuminurija je pokazatelj generalizovane endotelne lezije koja odražava opšti vaskularni poremećaj permeabilnosti, zbog čega je i nezavisni faktor rizika za KVB. Pacijenti sa T2DM kod kojih je prisutna albuminurija imaju četiri puta veći rizik od iznenadne smrti uzrokovane KVB u odnosu na osobe oboljele od T2DM sa normoalbuminurijom (6,7). S obzirom da se proces ateroskleroze istovremeno dešava u karotidnim, cerebralnim i koronarnim arterijama, detektovanje aterosklerotskih promjena i rano otkrivanje arterijske bolesti usmjereno je na karotidne arterije, zbog mnogo prikladnijih i manje invazivnih tehnika identifikacije koja podrazumjeva ultrazvučnu pretragu koja je pouzdana, visoko reproducibilna i relativno jeftina metoda neinvazivnog prikazivanja lumena i zidova arterija koje su uključene u aterosklerotski proces te se koristi za otkrivanje i kvantifikaciju subkliničke ateroskleroze (8,9).

**Cilj rada** je bio ispitati povezanost kardiovaskularnih faktora rizika (pol, dob, dužina trajanja dijabetesa, pušački status, stanje glikoregulacije, gojaznost, dislipidemija) i debljine intima-media kompleksa karotidnih arterija u pacijenata sa tipom 2 dijabetesa sa i bez McA.

## Metode rada

Istraživanje je provedeno na Odjeljenju Centra za dijabetes sa endokrinologijom u Univerzitetsko-kliničkom centru Republika Srpska. Istraživanje je bilo prospektivnog karaktera i trajalo je 8 mjeseci. U istraživanje su uključene osobe oboljele od T2DM oba pola u rasponu dobi od 40 do 70 godina. Iz istraživanja su isključeni ispitanici sa T2DM koji su imali simptome i znakove IBS, periferne vaskularne bolesti, koji su preboljeli moždani udar ili su bolovali od neke hronične ili maligne bolesti. Ispitanici su podjeljeni u dvije grupe. U prvu grupu je izdvojeno 30 ispitanika sa T2DM i McA bez kardiovaskularnih oboljenja, a u drugu grupu je izdvojeno 30 ispitanika sa T2DM sa normoalbuminurijom bez kardiovaskularnih oboljenja. Istraživanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Kliničkog centra u Banjoj Luci. Svi bolesnici su dali saglasnost pismenim putem za učestvovanje u ispitivanju. Biohemijske analize krvi i urina za laboratorijsku obradu uzimane su ujutru nakon 12-satnog prekononočnog gladovanja za sledeće parametere: HbA1C, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, albumini u 24-satnom urinu. Ukupni holesterol, HDL, LDL i trigliceridi u serumu mjereni su direktno, homogenim enzimskim postupkom na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača. Koncentracija albumina u 24-satnom urinu mjerena je imunoturbidimetrijski, komercijalnim reagensima na aparatu Integra 400+, Roche proizvođača. Izračunavanje indexa tjelesne mase (Body Mass index, BMI) za procjenu i praćenje stanja

uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli:  $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / \text{kvadrat tjelesne visine u metrima (kg/m}^2\text{)}$ . IMK karotidnih arterija mjerena je B-mod ultrazvukom na aparatu LOGIQ IM 5 PRO, sa elektroničkom linearnom sondom frekvence 8 MHz. Pacijenti su ispitivani u ležećem položaju sa glavom okrenutom 45 stepeni kontralateralno od strane skeniranja, prema dosad standardizovnoj metodi po Pignoliu i saradnicima (10). IMK je definisana kao udaljenost između vodećih rubova dvije ehogene linije, gdje prva linija predstavlja granicu lumena krvnog suda i tunike intime, a druga granicu tunike medije i tunike adventicije. IMK je mjerena 1cm distalno od bulbusa zajedničke karotidne arterije, tri puta i uzeta je srednja vrijednost za analizu. IMK kod zdravih sredovječnih osoba iznosi 0,6-0,7 mm i povećava se po stopi od 0,005 do 0,010 mm/godinu. Vrijednosti IMK > 0,9 mm, definišu se kao karotidna ateroskleroza. Za obradu i analizu podataka u radu primjenjene su metode deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika između grupa korišten je Student-ov t-test za nezavisne uzorke (ako razlika varijansi nije statistički značajna) i neparametrijski Mann-Whitney test (ako je razlika u varijansama posmatranih obilježja statistički značajna). Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korištena je Pearson-ova parametarska korelacija. Stepenn senzitivnosti i specifičnosti određivan je primjenom binarne logističke regresije, nakon koje su uporedno predstavljene ROC krivom. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05. Za statističku analizu, tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišteni su MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007, SPSS 16.0 for Windows.

## Rezultati

Kod ispitanika sa normoalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa polom ispitanika ( $p=0.936$ ), starosnom dobi ( $p=0.570$ ), trajanjem DM ( $p=0.599$ ), pušenjem ( $p=0.338$ ), HbA1c ( $p=0.910$ ), dnevnim profilom glikemije ( $p=0.974$ ), BMI ( $p=0.629$ ). Takođe, kod ispitanika sa normoalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa ukupnim holesterolom ( $p=0.385$ ), LDL holesterolom ( $p=0.5679$ ), HDL holesterolom ( $p=0.199$ ), kao ni sa trigliceridima ( $p=0.946$ ) (tabela 1). Kod ispitanika sa mikroalbuminurijom nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa polom ispitanika ( $p=0.245$ ), starosnom dobi ( $p=0.954$ ), pušenjem ( $p=0.506$ ), BMI ( $p=0.376$ ), HDL holesterolom ( $p=0.415$ ) i trigliceridima ( $p=0.271$ ), dok je utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa trajanjem dijabetesa ( $p=0.022$ ), HbA1c ( $p=0.031$ ), dnevnim prosjekom glikemije ( $p=0.004$ ), ukupnim holesterolom ( $p=0.003$ ) i LDL holesterolom ( $p=0.005$ ); (tabela 2).

Tabela 1. Povezanost IMT i kardiovaskularnih faktora rizika

Normoalbuminurija		
	IMT u ciljnim vrijednostima	IMT izvan ciljnih vrijednosti
Pol (žena/muškarac) n,%	4 (30.77) /5(29.41)	9(69.23)/12(70.59) $p = 0.936$
Dob, godine	52.78 ± 7.85	54.29 ± 6.01 $p = 0.570$
Trajanje dijabetesa, godine	6.11 ± 5.21	5.10 ± 3.24 $p = 0.599$
Pušači n, %	2 (100.00)	0 (0.00) $p = 0.338$
HbA1c (%)	7.94 ± 1.33	8.22 ± 1.95 $p = 0.910$
Dnevni prosjek		
glikemije (mmol/l)	8.22 ± 1.56	8.24 ± 1.45 $p = 0.974$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.00 ± 1.66	27.29 ± 1.38 $p = 0.629$
CHOL (mmol/l)	5.30 ± 0.00	6.19 ± 1.61 $p = 0.385$
LDL ( mmol/l)	3.83 ± 1.82	3.46 ± 0.68 $p = 0.567$
HDL ( mmol/l)	1.27 ± 0.33	1.12 ± 0.24 $p = 0.199$
Tg (mmol/l)	2.73 ± 3.88	1.76 ± 0.92 $p = 0.946$

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ±SD, medijana [interkvartilni razmak], ili procenti

Tabela 2. Povezanost IMT i kardiovaskularnih faktora rizika

<b>Mikroalbuminurija</b>			
	IMT u ciljnim vrijednostima	IMT izvan ciljnih vrijednosti	
Pol (žena/muškarac) n,%	1(7,69 )/0(0.00)	12(92.31)/17(100.00)	p = 0.245
Dob, godine	58.00 ± 0.00	56.45 ± 6.96	p = 0.954
Trajanje dijabetesa, godine	5.50 ± 3.76	9.53 ± 6.43	p = 0.022
Pušači n,%	0 (0.00)	9 (100.00)	p = 0.506
HbA1c (%)	8.24 ± 1.72	9.69 ± 2.51	p = 0.031
<b>Dnevni prosjek</b>			
glikemije ( mmol/l)	8.30 ± 1.41	9.80 ± 2.10	p = 0.004
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.00 ± 0.00	26.79 ± 1.57	p = 0.376
CHOL (mmol/l)	5.44 ± 1.60	6.38 ± 1.71	p = 0.003
LDL ( mmol/l)	3.59 ± 1.02	4.38 ± 1.28	p = 0.005
HDL ( mmol/l)	1.40 ± 0.00	1.24 ± 0.59	p = 0.415
Tg (mmol/l)	1.50 ± 0.00	2.41 ± 0.92	p = 0.271

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ±SD, medijana [interkvartilni razmak], ili procenti

## Diskusija

U centru pažnje dijabetologa i kardiologa je T2DM zbog veoma čestih kardiovaskularnih komplikacija. To potvrđuju i rezultati United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) u kojoj je praćen veliki broj bolesnika sa T2DM (11).Prepoznavanje izrazite vaskularne aterosogenosti T2DM dovelo je do postavke da je sa preventivnog aspekta T2DM ekvivalent kardiovaskularne bolesti. Epidemiološke studije su potvrdile da 2/3 oboljelih od koronarne bolesti ima ili T2DM ili intoleranciju glukoze (12). Novije prospektivne studije ne samo da su potvrdile da je T2DM snažan faktor rizika za pojavu koronarne bolesti već i da ima značajne efekte na endotel koronarnih arterija, aorte i perifernih arterija. Rezultati dvije velike kliničke studije, Framinghamske studije i Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) pokazuju da T2DM udvostručuje vjerovatnost kardiovaskularnih bolesti kod muškaraca i utrostručuje rizik

kod žena. Dijabetes je nezavisan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti i nakon prilagodbe za dob, arterijsku hipertenziju, pušenje, hiperholesterolemiju i hipertrofiju lijeve komore (13). Da osobe oboljele od T2DM imaju povećan kardiovaskularni rizik pokazano je i u East/West Study, gde je nadjeno da osobe oboljele od T2DM bez prethodnog infarkta miokard imaju isti rizik za nastanak infarkta miokardakao i nedijabetičari sa prethodnim infarktomiokarda. Relativni rizik od srčanog infarkta je 50% veći u muškaraca, a 150% veći u žena sa dijabetesom u odnosu na osobe bez DM. Patofiziološki procesi povezanosti McA i kardiovaskularnih oboljenja su nejasni. McA bi mogla biti uzrok ili posljedica vaskularne bolesti. U Steno hipotezi koju je iznio Deckert i saradnici, propuštanja albumina u urin je odraz rasprostranjenog oštećenja krvnih sudova (14,15). Albuminurija i KVB mogu biti vezani patofiziološkim procesima prije nego zajedničkim faktorima rizika. Smatra se da je generalizovana endotelna disfunkcija detektor aterosogenih faktora rizika i da igra važnu ulogu u započinjanju i progresiji ateroskleroze. Dakle, udruženost albuminurije sa endotelnom disfunkcijom mogla bi objasniti zašto je albuminurija snažan prediktor kardiovaskularnih događaja, pogotovo kod oboljelih od dijabetesa te je u pozitivnoj korelaciji sa povećanom debljinom IMK zajedničkih karotidnih arterija i poslije prilagođavanja sa tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika (16). Povećanje debljine IMK karotidnih arterija i rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja cijenjen je u velikim studijama s dugoročnim praćenjem u bolesnika koji imaju dokazanu KVB i pojedinaca bez poznate istorije KVB. U studiji Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) zaključeno je da je kod ispitanika sa povećanom debljinom IMK karotidnih arterija povećan rizik (prilagođen za dob i pol) od infarkta miokarda ili moždanog udara u poređenju s onima koji su imali niže vrijednosti. Zadebljanje IMK karotidnih arterija bilo je jak prediktor kardiovaskularnih događaja, čak i nakon usklađivanja tradicionalnih faktora rizika (17). Zaključak studije Iriae i saradnika je bila da sa povećanjem debljine IMT raste i rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja te da bi se dodavanje mjerenja IMT karotidnih arterija, tradicionalnim faktorima rizika, poboljšala stratifikacija rizika za kardiovaskularna oboljenja (18,19). Studije koje su se bavile uticajem preventivnih intervencija na IMT zajedničke karotidne arterije dokazale su da promjene u načinu života, kao što su prestanak pušenja, redovno vježbanje, zdrava ishrana i gubitak tjelesne težine predstavljaju početne i najvažnije korake u zaustavljanju napretka aterosklerotskog procesa. U našem istraživanju u grupi ispitanika sa normoalbuminurijom, nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT-a i kardiovaskularnih faktora rizika (pol, trajanje dijabetesa, starosna dob, pušenje, HbA1c, BMI, LDH i HDL holesterol, trigliceridi i ukupni holesterol), ali je uočeno da su srednje vrijednosti holesterola statistički značajno više kod ispitanika kod kojih je IMT izvan ciljnih vrijednosti nego kod ispitanika kod kojih je IMT u ciljnim vrijednostima. U grupi ispitanika sa McA nije utvrđena statistički značajna povezanost IMT sa polom i starosnom dobi, BMI, pušenjem, HDL holesterolom i trigliceridima, dok je statistički značajna povezanost kod ispitanika sa McA utvrđena između IMT i dužine trajanja dijabetesa, HbA1c, dnevnog profila glikemije, ukupnog i LDL holesterola.

U cjelini rezultati ove studije su pokazali da kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa bez KVB sa prisutnom McA postoji povezanost kardiovaskularnih faktora rizika i debljine IMT te da je McA prediktor pojave zadebljanja IMT, odnosno subkliničke ateroskleroze.

## 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] Stokić E, Đerić M, Radak Đ. Endotelna disfunkcija u dijabetesu. *Medicinski pregled.* 2005;58 (9-10):459-464.
- [5] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T, Niskanen LK, Kumpusalo E, Toumilehto J. The metabolism syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMMA*.2002;288:2709-2716
- [6] XiangLei Kong, XiaoYan Jia, Yong Wei, et al. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function: *BMC Nephrology* 2012;13:37-45
- [7] Yu-Hong Zhang, Yuan Gao, Xin Mao, Jing Shang and al. Assessment of Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Microalbuminuria by High-Frequency Ultrasonography. *International Journal of Endocrinology* 2013;9:819-825
- [8] Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmany C, et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:53-61.
- [9] Lisowska A, Musial WJ, Lisowski P, Knapp M, Malyszko J, et al. Intima-media thickness is a useful marker of the extent of coronary artery disease in patients with impaired renal function. *Atherosclerosis* 2009;202(2):470–475
- [10] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus media thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406
- [11] Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998; 316(7134): 823–8.
- [12] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology,pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570–2581).
- [13] StamlerJ, Vaccaro O, Neaton JD, WentworthD. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- [14] Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*1989; 32:219– 226.
- [15] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J,Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.*2001;286:421-426
- [16] Chen XN, Pan XX, Yu HJ, Shen PY, Zhang QY, et al. Analysis of cardiovascular disease in Chinese inpatients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2011;50(17):1797–1801
- [17] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
- [18] Y. Irie, N. Katakami, H. Kaneto, et al., “Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease,” *Atherosclerosis.*2012; 221; 438–444.
- [19] Weir MR: Microalbuminuria in type 2 diabetics: An important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens.*2004; 6:134-141.

## ODREĐIVANJE JAČINE GLOMERULARNE FILTRACIJE KOD OBOLJELIH OD DIABETES MELLITUSA TIP 2 PRIMJENOM RAZLIČITIH METODA IZRAČUNAVANJA

### ESTIMATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING DIFFERENT METHODS OF CALCULATION

I. Risović<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2</sup>, V. Vlatković<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup> Univerzitetski Klinički centar, Banja Luka,, Bosna i Hercegovina

Uvod: Jačina glomerularne filtracije (JGF) se u svakodnevnom radu određuje primjenom jednačina iz kreatinina. Zbog brojnih nedostataka kreatinina kao parametra za procjenu bubrežne funkcije, novije preporuke predlažu primjenu jednačina iz cistatina C, te kombinovanu primjenu kreatinina i cistatina C u određivanju JGF. Cilj rada. Odrediti JGF kod oboljelih od diabetes mellitusa (DM) tipa 2 primjenom jednačina iz serumskog kreatinina, cistatina C, zajedno oba ova parametra, te utvrditi stepen senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda. Metode. Prospektivna studija obuhvatila je 60 ispitanika, dobi od 40-70 godina starosti, koji su bili podjeljeni u dvije grupe od po 30 ispitanika: grupa oboljelih od DM tipa 2 i kontrolna grupa. Za određivanje JGF korišćen je jednačina prema *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) iz kreatinina, cistatina C i kombinacije ova dva parametra. Rezultati. Prosječne vrijednosti JGF određivane prema sve tri jednačine ukazale su na oslabljenu bubrežnu funkciju kod oboljelih od DM. Primjena novije jednačine prema CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C imala je najveću senzitivnost i specifičnost u određivanju JGF. Ovo je bilo naročito izraženo u grupi oboljelih od DM gdje je senzitivnost za CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C bila 0,908, za CKD-EPI iz cistatina C 0,861, a za CKD-EPI iz kreatinina 0,822. Specifičnost za CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C je bila 0,86, za CKD-EPI iz cistatina C 0,842, a CKD EPI iz kreatinina 0,81. Zaključak. Primjena novije jednačine prema CKD-EPI iz serumskih vrijednosti kreatinina i cistatina C pokazala je najveću senzitivnost i specifičnost za određivanje JGF.

**Ključne riječi:** jačina glomerularne filtracije, diabetes melitus, cistatin C, kreatinin.

## Abstract

**Introduction.**In daily practice the glomerular filtration rate (GFR) is estimated from serum creatinine-based equation. Because of the many disadvantages of creatinine as a parameter for kidney function, recent recommendations suggest the use of equations based on the cystatin C, and the combined application of creatinine and cystatin C in estimation of GFR. Newer equations based on the serum cystatin C and equation that use both serum creatinine and cystatin C showed greater accuracy for estimating GFR. **Aim of the study.** To estimate GFR in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) using the equations based on the serum creatinine, cystatin C, and that use both serum creatinine and cystatin C, and to determine the degree of sensitivity and specificity of methods applied. **Patients and Methods.** The prospective study included 60 respondents, aged 40-70 years, who were divided into two groups of 30 subjects: a group of patients with type 2 DM and a control group. To estimate GFR was used the equations to the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) based on the creatinine, cystatin C, and the combination of these two parameters. **Results.** The mean values of GFR estimated by all three equations indicated the damage kidney function in patients with DM. Application newer equations by CKD-EPI of creatinine and cystatin C had the highest sensitivity and specificity in estimating GFR. This was more expressed in patients with DM, where the sensitivity of the CKD-EPI based on the creatinine and cystatin C was 0,908, the CKD-EPI based on the cystatin C 0.861, and CKD-EPI based on the creatinine of 0.822. The specificity of the CKD-EPI based on the creatinine and cystatin C was 0.86, the CKD-EPI based on the cystatin C 0.842, a CKD EPI based on the creatinine was 0.81. **Conclusion.** Application newer equations by CKD-EPI based on the serum creatinine and cystatin C showed the highest sensitivity and specificity for estimating GFR.

**Key words:** Glomerular filtration rate, diabetes mellitus, cystatin C, creatinine,

## UVOD

Određivanje jačine glomerularne filtracije (JGF) je obavezni dio evaluacije bolesnika sa diabetes mellitusom (DM) za procjenu stanja bubrežne funkcije (1). Jačina glomerularne filtracije (JGF) se definiše kao volumen plazme koju glomeruli filtriraju u jedinici vremena (2,3). Određuje se metodom klirensa supstanci. Klirens neke supstance predstavlja određeni volumen krvi koji se u jedinici vremena očisti od te supstance. Metode zlatnog standarda za određivanje JGF poput klirensa inulina ili primjene radioizotopa se rijetko primjenjuju u kliničkoj praksi (3). I pored brojnih poznatih nedostataka (Uprkos svim poznatim nedostacima), kao što je uticaj dobi, pola, rase, ishrane i konsistencije na vrijednosti kreatinina, u svakodnevnom radu JGF se određuje iz nivoa kreatinina u serumu i urinu metodom klirensa endogenog kreatinina ili primjenom jednačina izvedenih iz serumske koncentracije kreatinina (4). Među prvim, a i najčešće korištenim jednačinama za određivanje JGF iz kreatinina su jednačine prema *Cockcroft-Gault* i *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*. Međutim obje ove jednačine su pokazale nedostatke naročito pri blagom padu JGF, te je 2009. godine konstruisana nova jednačina za određivanje JGF iz serumske kreatinina prema *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)* (4,5). Prema preporukama Američke Dijabetološke Asocijacije iz 2017. godine preporučuje se primjena CKD-EPI jednačine za određivanje JGF kod oboljelih od DM. Značaj određivanja

JGF u ovoj populaciji je u tome što može da postoji smanjena JGF bez prisustva albuminurije. Kod oboljelih od DM tipa 2 određivanje JGF treba da se uradi odmah po postavljanju dijagnoze bolesti (1).

Cistatin C, niskomolekularni protein, koji se se filtrira u glomerulima, reapsorbira u tubulima i ne vraća se u cirkulaciju, predložen je kao novi parametar za određivanje JGF. Ovaj parametar je pokazao dobru korelaciju sa metodama zlatnog standarda za određivanje JGF (2,3). Istraživanja su pokazala da je cistatin C bolji indikator JGF u odnosu na kreatinin kod bolesnika sa DM, oštećenjem kičmene moždine, cirozom jetre, kod blagog (početnog) oštećenja bubrežne funkcije i starijih osoba (4). Kao alternativa jednačinama iz kreatinina konstruisane su jednačine za određivanje JGF iz serumske cistatina C. Novija jednačina za određivanje JGF zasniva se na primjeni vrijednosti i serumske kreatinina i cistatina C (4,6).

Cilj rada je bio da se kod oboljelih od DM tipa 2 primjenom različitih jednačina odredi JGF iz serumske vrijednosti cistatina C i kreatinina, zatim primjenom oba ova parametra zajedno u izračunavanju JGF, te da se ispita stepen senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih jednačina.

## METODE RADA

Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 60 ispitanika u dobi od 40-70 godina starosti, koji su bili podjeljeni u dvije grupe od po 30 ispitanika: prva grupa su bili oboljeli od DM tip 2 i druga kontrolna grupa, zdravi ispitanici. Studija je sprovedena na odjeljenju endokrinologije Univerzitetskog Kliničkog centra u Banjoj Luci. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetske Kliničkog centra u Banjoj Luci. Prosječno trajanje DM bilo je 10,16±8,74 godina. Zbog mogućeg uticaja na vrijednosti cistatina C u serumu iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa akutnim dijabetičkim komplikacijama, poremećajem funkcije štitaste žlijezde (hipotireoidizam i hipertireoidizam), malnutricijom, srčanom dekompenzacijom, znacima zapaljenskog procesa, te oni koji su u terapiji imali kortikosteroide (7-9).

Biohemijske analize krvi i urina rađene su u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog Kliničkog centra u Banjoj Luci. Uzorci krvi i urina za laboratorijsku obradu uzimani su ujutru. Sistolni i dijastolni krvni pritisak mjereni su aneroidnim sfingomanometrom firme *Welch Allyn* prije fizikalnog pregleda. Hipertenzija je kod oboljelih od DM tipa 2 definisana kao vrijednosti krvnog pritiska >140/90 mmHg, prema smjernicama Američke Dijabetološke Asocijacije iz 2017. godine ili ukoliko su ispitanici koristili antihipertenzivne lijekove (1). Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja DM, prisustvo komorbiditeta i terapija koju su bolesnici koristili. Cistatin C u serumu je određivan imunoturbidimetrijskom metodom, primjenom *Roche* komercijalnih testova, na aparatu *Cobas 6000*, firme *Roche*. Referentne vrijednosti, prema uputstvu proizvođača su 0,47 - 1,09 mg/l. Na aparatu *AU 680*, firme *Olympus* određivani su: kreatinin u serumu pufiranom kinetičkom *Jaffe*-ovom reakcijom bez deproteinizacije; glikemija enzimatskom metodom sa heksokinazom i glikolizirani hemoglobin (HbA1c%) testom inhibicije lateks aglutinacije. Uz pomoć elektronskog kalkulatora izračunata je JGF prema CKD-EPI jednačini iz serumske vrijednosti kreatinina, cistatina C i kombinovano primjenom oba parametra (10). Za kreatinin

JGF (CKD-EPI)(ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 141 x (kreatinin(mg/dl) / 0,9) × 0,993<sup>godine</sup> (za muškarce); JGF (CKD-EPI)(ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 144 x (kreatinin(mg/dl) / 0,7) × 0,993<sup>godine</sup> (za žene); za cistatin C JGF (CKD-EPI) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 76,7 x Cistatin C<sup>-1,19</sup> [14]; za cistatin C i kreatinin JGF (CKD-EPI) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 177,6 x kreatinin(mg/dl)<sup>-0,65</sup> X cistatin C (mg/l)<sup>-0,57</sup> X godine<sup>-0,2</sup> (x 0,82 za žene).

Za obradu i analizu podataka u radu primjenjene su metode deskriptivne statistike. Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korišćena je *Pearson*-ova parametarska korelacija. Stepenn senzitivnosti i specifičnosti određivan je primjenom binarne logističke regresije, nakon koje su uporedno predstavljene ROC krivom. 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

U tabeli 1. prikazani su demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Za regulaciju glikemije 15 bolesnika koristilo je insulin, 12 bolesnika oralne antihiperlipidemike, a 3 bolesnika su imala kombinaciju oralne i insulinske terapije. Prosječne vrijednosti serumskog cistatina C su bile statistički značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom (p <0,001), za razliku od prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina koje su bile u okviru referentnih vrijednosti. Prosječne vrijednosti JGF određivane prema sve tri jednačine su bile smanjenje kod oboljelih od DM. Utvrđena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između JGF izračunate prema jednačinama iz serumske koncentracije kreatinina i cistatina C (r =0,74, p< 0,001).

Analizom ROC. krive dobijeni rezultati su pokazali da je kombinovana CKD-EPI jednačina iz serumskog kreatinina i cistatina C imala veću osjetljivost i specifičnost za procjenu JGF. Ovo je bilo naročito izraženo u grupi oboljelih od DM gdje je senzitivnost za CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C bila 0,908, za CKD-EPI iz cistatina C 0,861, a za CKD-EPI iz kreatinina 0,822. Specifičnost za CKD-EPI iz cistatina C i kreatinina je bila 0,86, za CKD-EPI iz cistatina C 0,842, a CKD EPI iz kreatinina 0,81. Ovo je prikazano grafički ROC krivom na kojoj se vidi da oblast koju pokriva CKD-EPI iz kreatinina i cistatina C iznosi 0,962, CKD-EPI iz cistatina C 0,87, a CKD-EPI iz kreatinina 0,83 (Grafikon 1).

## DISKUSIJA

Određivanje JGF kod oboljelih od DM u sklopu procjene bubrežne funkcije je od velike važnosti obzirom da DM predstavlja jedan od glavnih uzroka terminalne bubrežne insuficijencije (1). Otkrivanjem bolesnika sa oštećenjem bubrega u ranoj fazi u DM, mogu se preduzeti mjere sa ciljem da se uspori dalja progresija bubrežnog oštećenja (11). Postoji više jednačina za određivanje JGF (11). Ranije je najčešće korišćen serumski kreatinin pri izračunavanju, ali novija istraživanja su pokazala da cistatin C predstavlja pouzdan parametar za određivanje JGF. Nove jednačine za određivanje JGF iz serumskog kreatinina i cistatina C su u istraživanjima pokazale najveću preciznost i najbolju korelaciju sa metodama zlatnog standarda za određivanje JGF(6,11). U našem istraživanju JGF je određivana primjenom

jednačina iz serumskog kreatinina, cistatina C, te cistatina C i kreatinina. Povišene prosječne vrijednosti cistatina C kod oboljelih od DM ukazivale su na oštećenu bubrežnu funkciju u ovoj grupi. Povišene vrijednosti cistatina C i normalne vrijednosti kreatinina u serumu, pokazuju da je cistatin C osjetljiv na promjene u "slijepom opsegu kreatinina" (4,12). Poznato je da se normalne vrijednosti kreatinina u serumu mogu održavati sve dok se bubrežna funkcija ne ošteti za polovinu od normalne. Pucci i saradnici su u svom istraživanju pokazali prednost cistatina C, u odnosu na kreatinin, za procjenu početnog oštećenja bubrežne funkcije kod oboljelih od oba tipa DM. Cistatin C je u njihovom istraživanju bio povišen kada su vrijednosti JGF bile blizu referentnih vrijednosti (90ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ili u opsegu od 60 do 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stoga su zaključili, da cistatin C omogućava ranu detekciju, prevenciju i liječenje dijabetesne nefropatije (13). Određivanjem JGF prema sve tri jednačine uočeno je da postoji blago oštećenje bubrežne funkcije kod oboljelih od DM. Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda u određivanju JGF utvrđeno je da je primjena CKD-EPI jednačine iz serumskog kreatinina i cistatina C imala najveću senzitivnost i specifičnost, koja je bila izraženija u grupi oboljelih od DM. Na prikazu R.O.C. krive je oblast koju pokriva ova jednačina iznosila je 0,962, za JGF iz cistatina C 0,87, a za JGF iz kreatinina 0,83. I u istraživanjima drugih autora utvrđena je najviša specifičnost i senzitivnost prediktivne jednačine u kojoj se za određivanje JGF koriste vrijednosti i serumskog kreatinina i cistatina C (4, 14-17). Inker i saradnici su u istraživanju kod 5000 ispitanika zaključili da kombinovana jednačina koja obuhvata vrijednosti kreatinina i cistatina C daje bolje rezultate u odnosu na jednačine kada se koriste ovi paramteri pojedinačno (16). Fan i saradnici su također zaključili na veću preciznost u određivanju JGF ako se prilikom izračunavanja koriste vrijednosti i cistatina C i kreatinina (17). Posmatrajući pojedinačno ova dva parametra u određivanju JGF i drugi autori su pokazali da cistatin C osjetljiviji parametar u odnosu na kreatinin. Bevc i saradnici su u svom istraživanju pokazali da je cistatin C dobar pokazatelj JGF kod gojaznih osoba i osoba sa DM tipa 2. Oni su zaključili da on ne može u potpunosti da zamjeni metode „zlatnog standarda“ za izračunavanje JGF, ali može da pomogne u selekciji bolesnika za primjenu tih invazivnih metoda (4).

## ZAKLJUČAK

Određivanje JGF predstavlja jednu od najčešćih metoda za procjenu stanja bubrežne funkcije. U ovom istraživanju, primjena jednačine iz vrijednosti kreatinina i cistatina C za određivanje JGF pokazala je najveću osjetljivost i specifičnost u određivanju JGF u odnosu na pojedinačnu primjenu jednog od ova dva parametra.



## LITERATURA:

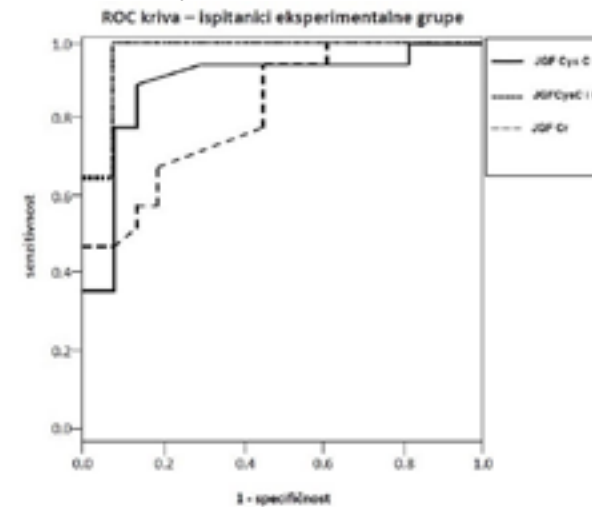
- [1] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S88-92.
- [2] Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, Han JY. Clinical usefulness of serum cystatin C as marker of renal function. Diabetes Metab J2014;38(4):278-84
- [3] Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec M. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. Neph Dial Transplant 2006;21:1855-62
- [4] Bevc S, Hojs R, Kart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. Exp Diabetes Res 2012;2012:1-8.
- [5] A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid et al., "A new equation to estimate glomerular filtration rate; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)," *Ann of Int Med* 2009; 150(9):604-12.
- [6] National Kidney Foundation. Cystatin C. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/CystatinC> Accessed: March 18, 2014
- [7] Brguljan PM, Cimernan N. Human Cystatin C. *Turk J Biochem* 2007;32(3):95-103.
- [8] Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
- [9] Bokenkamp A, Van Wil A.E, Lentze M.J, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta_2$ -Microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
- [10] National Kidney foundation. Calculator For Health Care Professionals. Available from: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) Accessed: January 10, 2017.
- [11] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl 1):S5-14. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) Accessed June 15, 2015
- [12] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:258-63.
- [13] Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-88.
- [14] El-Shafey M, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? *Ren Fail* 2009;31(5):355-9.
- [15] MacIsaac RJ, Premaratne E, Jermus G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev* 2011;32(2):61-7.
- [16] Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS et al., "Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values," *A J Kid Dis* 2011; 58:682-84.
- [17] Fan L, Inker LA, Rossert J et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Neph Dial Transplant* 2014; 29(6):1195-203.

**Tabela 1.** Demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima

Rezultati prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $X \pm SD$ ); BMI- indeks tjelesne mase; TA- krvni pritisak; HbA1c-hemoglobin A1c; JGF- jačina glomerulske filtracije; MDRD- Modification of Dietin Renal Disease; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology; nz - nije značajno; JGF Cys C -JGF prema jednačini CKD-EPI iz cistatina C, JGF Cys C i Cr- JGF prema jednačini CKD-EPI iz cistatina C i kreatinina, JGF Cr-JGF prema jednačini CKD-EPI iz kreatinina.

Parametar	Oboljeli od DM tipa 2	Kontrolna grupa	Statistička Značajnost
Pol (žene / muškarci)	15/15	14/16	nz
Dob, godine	60.1 $\pm$ 8.5	58.03 $\pm$ 6.23	nz
TA sistolni, mmHg	132.16 $\pm$ 15.40	132.17 $\pm$ 15.41	nz
TA dijastolni, mmHg	81.17 $\pm$ 7.15	78 $\pm$ 6.36	nz
BMI, kg /m <sup>2</sup>	28.53 $\pm$ 4.24	23.36 $\pm$ 8.51	P <0.05
Glukoza, mmol/l	11.54 $\pm$ 4.31	5.26 $\pm$ 0.53	P<0.05
HbA1c, %	10.24 $\pm$ 2.47	-	
Kreatinin, $\mu$ mol/l	91.10 $\pm$ 59.09	83.6 $\pm$ 9.71	nz
Cistatin C, mg/l	1.21 $\pm$ 0.49	0.71 $\pm$ 0.77	P <0.001
JGF po CKD-EPI za Cr, ml/min/ 1.73m <sup>2</sup>	87.14 $\pm$ 19.11	93.86 $\pm$ 37.15	nz
JGF po CKD-EPI za Cys C ml/min/ 1.73m <sup>2</sup>	80.2 $\pm$ 23.86	95.96 $\pm$ 5.14	P <0.05
JGF po CKD-EPI za Cr i Cys C, ml/min/ 1.73m <sup>2</sup>	83.56 $\pm$ 30.12	98.53 $\pm$ 15.04	P < 0.05

**Grafikon 1.** ROC kriva za jačinu glomerularne filtracije određenu pomoću CKD-EPI jednačine iz kreatinina, cistatina C, zajedno kreatinina i cistatina C.



CKD-EPI oblast: iz kreatinina i cistatina Ciznosi 0,962, standardna greška SE 0,072, iz cistatina C 0,87, SE 0,065, a iz kreatinina 0,83, SE 0,073.

TERAPIJA INZULINSKOM PUMPOM U REPUBLICI SRPSKOJ: KLINIČKI  
ZNAČAJ UPOTREBE PROFESIONALNOG SOFTVERA ZA PRAĆENJE  
LIJEČENJA DIJABETESA TIPA 1

INSULIN PUMP THERAPY IN THE REPUBLIC OF SRPSKA:  
CLINICAL IMPORTANCE OF THE USE OF PROFESSIONAL  
SOFTWARE FOR MONITORING DIABETES TYPE 1 THERAPY

B. Carić<sup>1,2</sup>, B. Vuković<sup>1,2</sup>, J. Malinović Pančić<sup>1,2</sup>, T. Knežević<sup>1</sup>, D. Đekić<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetski klinički centra Republike Srpske, Banja Luka; Klinika za unutrašnje bolesti, 12. beba bb, 78000 Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina bojanaradosevic@gmail.com, drvule@yahoo.com, malinovic\_jelena@yahoo.com, taca.knezevic88@gmail.com, danijeljf@gmail.com, snjezana\_pejicic@hotmail.com

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Banja Luka, Save Mrkalja 4, 78000 Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

**Sažetak:** Profesionalni softver “CareLink® Pro” (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) za praćenje liječenja dijabetesa tipa 1 na personalnom računaru, odobren je od strane FDA za tržišnu upotrebu u decembru 2010. godine. Za pacijente na inzulinskoj pumpi, pomoću “CareLink® Pro” softvera i dobijenih izvještaja precizno se mogu identifikovati kritična mjesta koja imaju uticaja na glikoregulaciju.

Za 41 adultnog pacijenta na terapiji Medtronic MiniMed inzulinskim pumpama, modeli 722 i 754, pomoću “CareLink® Pro” softvera i USB stik-a (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA), skinuti su podaci o korištenju inzulinske pumpe na personalni računar. Analizom izvještaja, zaključeno je da 58.11% adultnih pacijenata koristi bolus kalkulator za najmanje 50% ukupno datih bolusa/dan, vjerovatno zahvaljujući programu fleksibilne inzulinske terapije u okviru kojeg su pacijenti obučeni za korištenje metode “brojanja ugljenih hidrata”. Upotreba bolus kalkulatora nema uticaja na vrijednost HbA1c, ali doprinosi smanjenju postprandijalnih glikemija. Uočeno je da bez obzira na korištenje bolus kalkulatora, mali broj pacijenata na terapiji inzulinskom pumpom u Republici Srpskoj, koristi produženi i kombinovani bolus dok je unos ugljenih hidrata gotovo tri puta veći u grupi pacijenata koji su koristili BK.

Da bi se maksimalno iskoristile sve napredne opcije inzulinske pumpe, neophodne su redovne tehničke reedukacije i dodatne edukacije o naprednim funkcijama inzulinske pumpe i za pacijente i za dijabetologe.

**Ključne riječi:** inzulinska pumpa, profesionalni softver, bolus kalkulator

**Summary:** Professional software “CareLink® Pro” (Medtronic, Inc., Northridge, CA, USA) for monitoring of type 1 diabetes treatment on the personal computer, has been approved by the FDA for the commercial use in December 2010. The use of “CareLink® Pro” software can accurately identify critical points that have an impact on glycemic regulation for the patients on the insulin pump therapy.

Our study involved 41 adult patients treated with Medtronic MiniMed insulin pumps, models 722 and 754, by using “CareLink® Pro” software and USB stick-a (Medtronic, Inc., Northridge, CA, USA) and downloading data from insulin pumps on the personal computer. We concluded that in Republic of Srpska 58.11% were using bolus calculator for at least 50% of the total given boluses/day, probably because of the knowledge of flexible insulin therapy principals and “carbohydrate counting”. The use of bolus calculator had no effect on HbA1c, but contributed to the reduction of postprandial glycemic rise. A small number of patients treated with insulin pump therapy in the Republic of Serbian, had used square-wave and dual-wave boluses while carbohydrate intake had been almost three times higher in the group of patients who had used BK.

In order to maximize the use of all the advanced features of insulin pumps, it is needed to perform regular technical re-education and training of the advanced functions of insulin pumps for both, the patients and diabetologists.

**Keywords:** insulin pump, professional software, bolus calculator

## 1. UVOD

### 1.1 Terapija inzulinskom pumpom

Rezultati DCCT studije (Diabetes Control and Complications Trial) postavili su intenziviranu inzulinsku terapiju u središte terapije oboljelih od dijabetesa tipa 1 (T1D), jer je pokazano da intenzivan terapijski pristup može spriječiti nastanak novih, odnosno odložiti progresiju postojećih mikrovaskularnih komplikacija bolesti. [1]

Terapija inzulinskom pumpom (IP) predstavlja jedan od dva modaliteta intenzivirane inzulinske terapije u T1D. Tehnološkim unapređenjima i pojavom brzo-djelujućih analoga inzulina, razvijen je sistem koji inegriše inzulinsku pumpu (IP) i sistem zakontinuirano mjerenje glukoze (RT-KGM), takozvana SAP (sensor-augmented) terapija koja se pokazala superiornom u snižavanju glikoliziranog hemoglobina u odnosu na terapiju MDI (HbA1c niži za 0.8-1.2) iako je rizik za pojavu hipoglikemija ostao bitnije nepromjenjen. [2-6] Kreiranjem kontrolnog algoritma koji automatski prilagođava isporuku inzulina prema izmjenjivim vrijednostima glikemije (odnosno inzulina i glukagona u dual-hormonskom modelu) postavljen je temelj funkcionisanja vještačkog pankreasa. [7-8] U posljednjoj dekadi, pokazana je efikasnost različitih modela vještačkog pankreasa u postizanju optimalne glikoregulacije, uz manju učestalost hipoglikemija [9-14] Međutim, potrebna su istraživanja sa dužom upotrebom vještačkog pankreasa u kućnim uslovima na većem broju pacijenata kako bi se potvrdila njegova bezbjednost u neočekivanim situacijama [15].

## 1.2 Bolus kalkulator

Konvencionalne inzulinske pumpe omogućavaju primjenu nekoliko različitih bazalnih brzina u jednom danu. Većina ima inkorporirane bolus kalkulatore koji procjenjuju bolusnu dozu na osnovu unosa ugljenih hidrata i/li vrijednosti glikemije. Pumpe koje nose pridjev “pametne” imaju sofisticirane kalkulatore koji u izračunu bolusne doze kalkulišu i preostali aktivni inzulin od prethodne doze. Napredne opcije pumpe nude mogućnost promjene oblika i/ili trajanja bolusa kako bi dati inzulin što bolje prilagodio unesenom obroku. [4] Bolus opcija većine inzulinskih pumpi, nudi tri načina primjene bolusa: 1) normalan bolus, kada pumpa isporučuje cijelu količinu bolusa odjednom; 2) produženi bolus, koji omogućava ravnomjernu isporuku potrebne doze inzulina tokom određenog vremenskog perioda, i kombinovani bolus, koji predstavlja kombinaciju normalnog i produženog bolusa. Jedan dio potrebne doze inzulina se isporučuje odmah a ostatak tokom određenog perioda, pri čemu pacijenti sami određuju raspodjelu doze inzulina. [16].

Automatski bolus kalkulator koristi preprogramirane postavke na osnovu kojih predlaže bolusnu dozu čime se povećava tačnost izračuna u odnosu na mentalnu kalkulaciju. [17] Ove postavke trebaju biti individualno prilagođene za svaku osobu, a odnose se na iste parametre koji su potrebni i za manuelno računanje bolusne doze: inzulin/ugljeno-hidratni odnos, korektivni faktor, vrijeme aktivnosti inzulina, ciljne vrijednosti glikemije i aktualna vrijednost glikemije. [18,19] Bolus Wizard® kalkulator (Medtronic) uveden je prvi put kao napredna opcija Medtronic inzulinske pumpe Paradigm REAL time, odnosno u model 712/512, pri čemu je ova opcija zadržana i u svim narednim, novijim modelima. Bolus Wizard® kalkulator se može koristiti bilo za korekciju visoke glikemije, bilo za pravilno određivanje bolusa za obrok.

## 2. 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 glikoliziranog hemoglobina, postprandijalnog porasta glikemija i broja hipoglikemijskih epizoda u nedelji dana. Drugi cilj rada je utvrditi način korištenja ostalih naprednih funkcija bolus opcije inzulinske pumpe, između grupe pacijenata koji bolus kalkulator koriste za <50% ukupno datih bolusa i grupe pacijenata koji bolus kalkulator koriste za ≥50% ukupno datih bolusa.

## 3. METODE RADA

### 3.1 Pacijenti

Našim ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti oboljeli od DMT1 u Republici Srpskoj, stariji od 18 godina koji se liječe inzulinskom pumpom MiniMed® Paradigm® 722 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) i MiniMed® Paradigm® 754 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA). Ovi modeli inzulinske pumpe Medtronic MiniMed Paradigm® imaju integrisan bolus kalkulator (Bolus Wizard®) kao naprednu opciju inzulinske pumpe.

Većina pacijenata je koristila MiniMed® Paradigm® 754 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) (n=25), dok su ostali pacijenti koristili MiniMed® Paradigm® 722 (Medtronic Inc., Northridge, CA, USA) (n=16). Svi pacijenti su koristili inzulinsku pumpu najmanje godinu dana prije učešća u studiji uz terapiju aspart kratkodjelujućim analogom inzulina. Implantacija inzulinskih pumpi vršena je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma K.C. Banja Luka, tokom perioda od 2008.-2017. godine. Pacijenti oboljeli od DMT1 na intenziviranoj inzulinskoj terapiji upućivani su sa teritorije cijele Republike Srpske u Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, gdje je obavljena strukturisana edukacija po principima fleksibilne inzulinske terapije (FIT) u okviru koje su pacijenti obučeni za korištenje metode »brojanja ugljenih hidrata«. Po završenoj edukaciji i na osnovu kliničkih indikacija, odabrani su pacijenti za nastavak liječenja inzulinskom pumpom.

### 3.2 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 dijabetozima služi kao polazna tačka za diskusiju o eventualnim terapijskim promjenama koje je potrebno učiniti kako bi se poboljšala metabolička kontrola. 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. [20]

### 3.3 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 kontrolni endokrinološki pregled u Centar za dijabetes sa endokrinologijom UKC Republike Srpske u Banjaluci, koji predstavlja referentni centar za implantaciju i kontrolu pacijenata na terapiji inzulinskom pumpom. 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. [21] 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. Profili 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.

### 3.4 Statistička analiza

Za statističku analizu korišten je IBM SPSS Statistics 21.0 software. Za upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja prema grupama ispitanika korišten je Pearson-ov  $\chi^2$  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  $p < 0.05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1 Kliničke karakteristike ispitanika

Ovim istraživanjem je obuhvaćen 41 ispitanik, a ispitanici su podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu je činilo 17 ispitanika (41.46%) kod kojih je procentualni udio bolusa datih putem bolus kalkulatora  $< 50\%$ , a drugu grupu je činilo 19 ispitanika (58.54%) kod kojih je  $\geq 50\%$  svih datih dnevnihbolusa, dato putem bolus kalkulatora. U obje grupe, dominirali su ispitanici stariji od 30 godina (u prvoj grupi, 76.47% ispitanika a u drugoj grupi, 58.33% ispitanika). Žene su činile većinu ispitanika u obje ispitivane grupe. Od svih ispitanika prve grupe, 76.47% su bile žene, dok je među ispitanicima druge grupe bilo 70.83% žena. Međutim, pomenuta razlika u polnoj i starosnoj strukturi između ispitivanih grupa nije statistički značajna ( $p = 0.688$  vs.  $p = 0.228$ ).

### 4.2 Parametri upotrebe „bolus opcije“ inzulinske pumpe

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

Pacijenti koji  $\geq 50\%$  svih datih dnevnihbolusa 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 ( $1.14 \pm 1.12$  vs.  $4.68 \pm 1.56$ ).

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

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

Kod ispitanika iz prve grupe udjeli bazala i bolusa su podjednako raspoređeni ( $50.59\% \pm 11.63$  vs.  $49.12\% \pm 11.76$ ). Međutim, ispitanici koji bolus kalkulator koriste za  $\geq 50\%$  svi datih dnevnih bolusa, imaju statistički značajno veći udio bazala u ukupnoj dnevnoj dozi inzulina u odnosu na bolus ( $51.96 \pm 12.94$  vs.  $35.54 \pm 16.54$ ), ( $p = 0.004$ ).

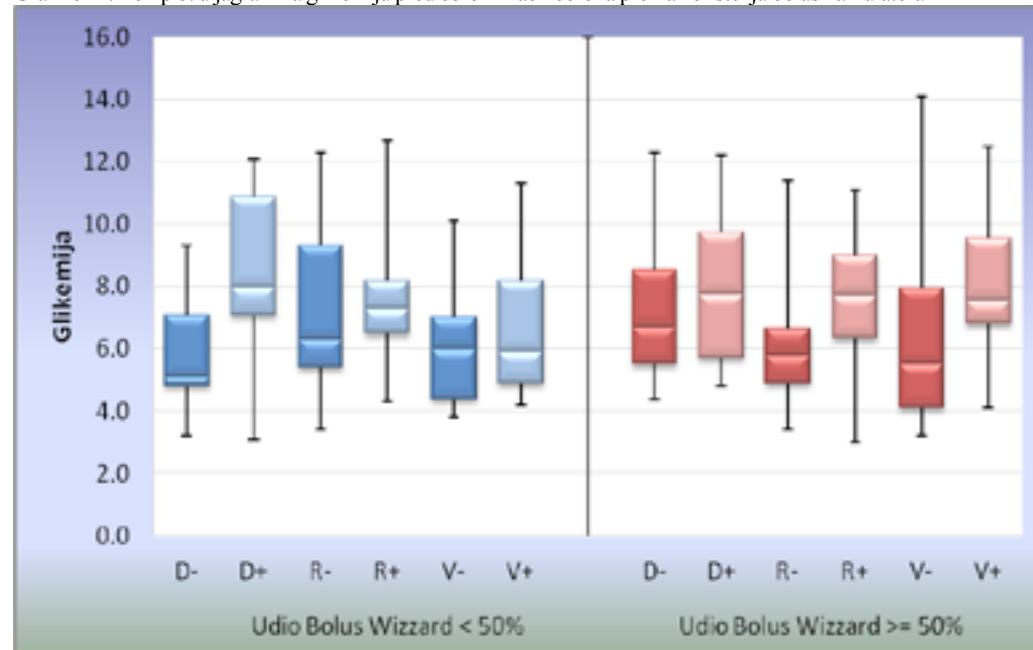
Tabela 1. Parametri upotrebe „bolus opcije“ inzulinske pumpe i parametri glikoregulacije prema korištenju bolus kalkulatora (BK)			
	BK-	BK+	p
Prosječan broj ukupno datih bolusa/dan	7.35 (4.90, 7.79) (2.5 - 16.0)	5.34 (3.98, 6.10) (2.0 - 9.4)	$p = 0.083$
Prosječan broj manuelnih bolusa/dan	5.46 (3.70, 6.63) (2.5 - 14.3)	0.02 (0.00, 0.93) (0.0 - 3.8)	$p < 0.001$
Prosječan broj bolusa uz hranu	0.11 (0.00, 1.67) (0.0 - 3.2)	3.48 (2.42, 4.46) (0.0 - 8.2)	$p < 0.001$
Prosječan broj korektivnih bolusa	$1.07 \pm 1.06$	$1.90 \pm 1.38$	$p = 0.045$
Prosječan broj bolusa putem BK	$1.14 \pm 1.12$	$4.68 \pm 1.56$	$p < 0.001$
Udiobolusa tipa "normal" (%)	100.00 (97.60, 100.00) (64.8 - 100.0)	100.00 (87.16, 100.00) (51.3 - 100.0)	$p = 0.615$
Udiobolusa tipa "dual" (%)	0.00 (0.00, 1.08) (0.0 - 35.2)	0.00 (0.00, 12.84) (0.0 - 48.7)	$p = 0.555$
Udiobolusa tipa "square" (%)	0.00 (0.00, 0.00) (0.0 - 4.5)	0.00 (0.00, 0.00) (0.0 - 11.0)	$p = 0.944$
Prosječan unos UH	$61.35 \pm 57.21$	$175.92 \pm 120.66$	$p < 0.001$
Prosječan bazal/Prosječan bolus (%)	$50.59 \pm 11.63$ vs. $49.12 \pm 11.76$	$51.96 \pm 12.94$ vs. $35.54 \pm 16.54$	$p = 0.004$
HbA1c (%)	$6.61 \pm 1.10$	$6.77 \pm 0.97$	$p = 0.624$
Prosječan broj hipoglikemija/ 7 dana	2.00 (1.00, 4.00) (1.0 - 6.0)	3.00 (2.00, 3.50) (1.0 - 5.0)	$p = 0.322$

### 4.3 Parametri glikoregulacije

Glede na parametre glikoregulacije, pacijenti koji su BK koristili za  $\geq 50\%$  svih datih dnevnih bolusa imali su neznatno višu vrijednost HbA1c u odnosu na pacijente koji nisu koristili BK, ali navedena razlika nije statistički značajna (Tabela 1).

S druge strane, pacijenti koji su koristili bolus kalkulator za  $\geq 50\%$  svih datih dnevnih bolusa, imali su manji postprandijalni porast glikemije. Kod pacijenata iz prve grupe je promjena glikemije nakon doručka statistički značajno manja nego kod ispitanika druge grupe ( $p = 0.085$ ). Statistički značajna razlika u postprandijalnom porastu glikemije nakon ručka i nakon večere između posmatranih grupa nije uočena (grafikon 1).

Grafikon 1. Box-plot dijagram za glikemiju pred obrok i naon obroka prema korištenju bolus kalkulatora



D- glikemija neposredno pred doručak

D+ glikemija nakon doručka

R- glikemija neposredno pred ručak

R+ glikemija nakon ručka

V- glikemija neposredno pred večeru,

V+ glikemija nakon večere.

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.

### 5. DISKUSIJA

Od ukupnog broja pacijenata oboljelih od DMT1 adultne dobi, na terapiji inzulinskom pumpom u Republici Srpskoj, njih 84% 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%. [22-24] U većini studija koje su se bavile upotrebom bolus kalkulatora nije naglašena frekvencija njegove upotrebe, dok je u nekim studijama podrazumijevana frekvencija za upotrebu bolus kalkulatora bila  $\geq 2$  puta/dan [18] ili  $\geq 3$  puta/dan [25]. Podatak iz naše studije, da 58.11% pacijenata koristi bolus kalkulator u najmanje 50% svih datih bolusa, znatno je veći rezultat u odnosu na rezultate studija koje su koristile istu podrazumijevanu frekvenciju upotrebe bolus kalkulatora ( $\geq 50\%$  svih datih bolusa). [21, 26] Visok procenat pacijenata koji koriste bolus kalkulator u Republici Srpskoj u odnosu na slične studije, vjerovatno je posljedica korištenja metode brojanja ugljenih hidrata koju svi pacijenti na IIT savladaju tokom petodnevog FIT programa edukacije. U trenutku započinjanja terapije inzulinskom pumpom, pacijenti suvereno vladaju metodom brojanja ugljenih hidrata, te im se upotreba bolus kalkulatora savjetuje već tokom inicijalne hospitalizacije. Opservacija o većem broju pacijenata koji koriste bolus kalkulator među pacijentima koji su prošli FIT program, zabilježena je ranije. [26]

#### 5.1 Uticaj upotrebe bolus kalkulatora na glikolizirani hemoglobin, HbA1c

Rezultati naše studije o uticaju upotrebe bolus kalkulatora na vrijednost HbA1c odgovaraju rezultatima iz literaturure. U studiji Klupa i saradnika, pokazan je efekat upotrebe bolus kalkulatora na smanjenje postprandijalnih glikemija, ali ne i na vrijednost HbA1c. [27] U kontrolisanoj, randomizovanoj studiji, koja je trajala 12 mjeseci, upotreba bolus kalkulatora nije dala rezultata ni na smanjenje HbA1c, niti na smanjenje postprandijalnih glikemija. [28] Za razliku od navedenog, objavljene su studije koje su pokazale signifikantno smanjenje HbA1c upotrebom bolus kalkulatora. [21, 29]

#### 5.2 Uticaj upotrebe bolus kalkulatora na postprandijalnu glikemiju

Brojne studije su istakle uticaj postprandijalne glikemija na metaboličku kontrolu i nastanak, odnosno progresiju hroničnih komplikacija dijabetesa. [30-32] U cilju postizanja zadovoljavajućih vrijednosti postprandijalnih glikemija, adekvatno određene prandijalne doze inzulina su od ključnog značaja. Greške koje se dešavaju pri pokušaju mentalnog određivanja tačne doze prandijalnog inzulina, često su uzrok davanja fiksnih doza inzulina ili unosa obroka sa konstantnim sadržajem ugljenih hidrata. [32] Čak 64% pacijenata sa DMT1 nepravilno računa prandijalnu dozu inzulina zbog toga što potcjenjuju unos ugljenih hidrata. [33]

Efekti upotrebe bolus kalkulatora na smanjenje postprandijalne glikemije prikazani su u brojnim studijama. [27, 29, 32] U našem istraživanju, nije uočena razlika u postprandijalnim glikemijama nakon ručka i večere između pacijenata koji su koristili bolus kalkulator i onih koji ga nisu koristili ali je opažen signifikantno manji porast postprandijalne glikemije nakon doručka. Ovo je izuzetno važan podatak kad se ima na umu da su najveće ekurzije glikemije zabilježene nakon doručka i da se upravo u iznalaženju načina da se preveniraju pikovi postprandijalnih glikemija nakon doručka vidi mogućnost poboljšanja metaboličke kontrole pacijenata sa T1DM. [34]

### 5.3 Raspodjela ukupnog broja bolusa u zavisnosti od upotrebe bolus kalkulatora

Kada se posmatra raspodjela svih datih bolusa, uočava se da pacijenti koji koriste bolus kalkulator daju znatno manje bolusa tokom dana od pacijenata koji ne koriste bolus kalkulator. Neznan je broj manuelno datih bolusa a najviše bolusa se daje uz hranu. Pacijenti koji koriste bolus kalkulator, daju više korektivnih bolusa, što 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.[21, 35]

Walsh i saradnici su naglasili kako neprecizno određeni inzulini/ugljeno-hidratni indeks, korektivni faktor i trajanje aktivnosti inzulina predstavljaju limitirajuće faktore uspjeha IP kao iprimjena "magičnih" brojeva, odnosno preprogramiranih postavki od strane ljekara. Zbog ovoga, pacijenti koji slijede uputstva bolus kalkulatora često moraju davati korektivne boluse. [17] Ova opservacija mogla bi da objasni velik broj korektivnih bolusa kod naših pacijenata koji su koristili bolus kalkulator.

### 5.4 Korištenje različitih tipova bolusa u zavisnosti od upotrebe bolus kalkulatora

Nedovoljna edukacija pacijenata koji nisu osposobljeni za samostalne promjene preprogramiranih postavki za opciju bolus kalkulatora kao i nezainteresovanost i nedovoljna edukacija profesionalnog tima za stalna prilagođavanja preprogramiranih postavki i nadogradnju znanja o naprednim opcijama inzulinske pumpe [35] možda može da objasni i nedovoljno korištenje različitih tipova bolusa koje nudi bolus opcija Medtronic pumpi korištenih u našem istraživanju. Kako je više autora pokazalo, u odnosu na normalni bolus, upotreba kombinovanog i produženog bolusa imaju veći efekat na smanjenje postprandijalnih ekscurzija uz obroke sastavljene od masti i one koji u sastavu imaju namirnice koje se sporije resorbuju. [36-39] Dobro edukovani pacijenti bolje razumiju i češće koriste kombinovani bolus a upotrebom kombinovanog bolusa, može se smanjiti vrijednost glikoliziranog hemoglobina. [36] Rezultati naše studije, u kojoj i pacijenti koji koriste i oni koji ne koriste bolus kalkulator, najviše koriste normalni tip bolusa i gotovo uopšte ne koristemogućnosti kombinovanog ili produženog bolusa, ne idu u prilog dovoljno dobre edukacije.

### 5.5 Ugljeni hidrati u ishrani pacijenata na terapiji inzulinskom pumpom

Laurenzi i saradnici su publikovali rezultate randomizovane, prospektivne GIOCAR 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. [40] Terapija IP pored fleksibilnog režima prehrane u smislu broja i vremena unosa obroka omogućnosti preskakanja obroka, ostavlja prostor i za unos prostih ugljenih hidrata koji uzrokuju brze ekscurzije 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. [33] Istovremeno i u DCCT studiji i u studiji DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating), prikazano je da se niže vrijednosti glikoliziranog hemoglobina postižu prilagođavanjem doze inzulina unesenom obroku ugljenih hidrata i planiranoj fizičkoj aktivnosti. [41] 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.

### 5.6 Značaj upotrebe CareLink® Pro u kliničkom radu

Upotreba CareLink® Pro u svakodnevnoj praksi mogla bi praktično olakšati terapijsko odlučivanje dijabetozima. Uz pomoć ovog softvera može se precizno utvrditi način korištenja inzulinske pumpe te ocijeniti komplijansa pacijenata. Moguće je definisati sporne tačke u samokontroli i terapiji modifikovati određene parametre (bazalne brzine, inzulino-ugljeno-hidratni odnos, KF) te dati precizna uputstva za prilagođavanje ishrane i fizičke aktivnosti.

## 6. ZAKLJUČAK

Većina adultnih pacijenata na terapiji IP u Republici Srpskoj koristi bolus kalkulator, zahvaljujući korištenju metode brojanja ugljenih hidrata kojom se obučavaju uče u okviru FIT programa edukacije. Upotreba bolus kalkulatora nema efekta na vrijednost HbA1c, ali doprinosi manjem postprandijalnom porastu glikemije. 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 korriguju visoke vrijednosti glikemije. Neadekvatna raspodjela bazala i bolusa u UDD inzulina, nekorištenje dodatnih tipova bolusa, bolusa tipa „dual-wave“ i bolusa tipa „square-wave“ i potencijalno loše postavke za podešavanje opcije bolus kalkulatora, moguće su posljedice nedovoljne edukacije i pacijenata i dijabetologa. Potrebne su redovne tehničke reedukacije i specijalne edukacije za korištenje naprednih funkcija pumpe i za pacijente i za dijabetologe, kao i formiranje tima za vođenje pacijenata na terapiji IP. Upotreba CareLink® Pro u svakodnevnoj praksi mogla bi praktično olakšati terapijsko odlučivanje dijabetozima s ciljem davanja preciznih uputstva za ishranu, fizičku aktivnost i doziranje inzulina.

## LITERATURA

- [1] Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:34-41.
- [2] Beck RW, Hirsch IB, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(8):1378-1383.
- [3] O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52(7):1250-1257.

- [4] Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155–3162.
- [5] Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(4):311–320.
- [6] Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28(10):1158–1167.
- [7] Shalitin S, Phillip M.: Closing the loop: combining insulin pumps and glucose sensors in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(Suppl. 4): 45–49
- [8] Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes.) *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jan;101(1):214-23.
- [9] Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S et al Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.
- [10] Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG et al Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in Type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 313–325.
- [11] Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM et al Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2014; 37: 1789–1796.
- [12] Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, Leelarathna L, Walkinshaw E, Pernet A et al Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with Type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrin* 2014; 2: 701–709.
- [13] Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC et al Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 205–209.
- [14] Sherr JL, Palau Collazo M, Cengiz E, Michaud C, Carria L, Steffen AT et al Safety of nighttime 2-hour suspension of basal insulin in pump-treated Type 1 diabetes even in the absence of low glucose. *Diabetes Care* 2014; 37: 773–779.
- [15] 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
- [16] Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, et al. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*. 2013;36(4):810-816.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Schmidt S, Nørgaard K. J Bolus calculators. *Diabetes Sci Technol*. 2014 Sep;8(5):1035-41.
- [20] CareLink Pro. Dostupno na: <http://professional.medtronicdiabetes.com/carelink-pro-software>.
- [21] 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.
- [22] Kerr D, Hoogma RP, Buhr A, Petersen B, Storms FE, for the study investigators. Multicenter User Evaluation of ACCU-CHEK® Combo, an Integrated System for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Nov; 4(6): 1400–1407.
- [23] Joubert M, Morera J, Vincete A, Rod A, Parienti JJ, Reznik Y. Cross-sectional Survey and Retrospective Analysis of a Large Cohort of Adults With Type 1 Diabetes With Long-Term Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Treatment. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Sep; 8(5): 1005–1010.
- [24] 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.
- [25] Driscoll KA, Johnson SB, Hogan J, Gill E, Wright N, Deeb LC et al. Insulin bolusing software: the potential to optimize health outcomes. in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 May 1;7(3):646-52.
- [26] Boizel R, Pinget M, Lachgar K, et al. Clinical Evaluation of the Use of a Multifunctional Remotely Controlled Insulin Pump: Multicenter Observational Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Nov; 8(6): 1145–1150.
- [27] Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, et al. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res*. 2008;36(5):1112-1116.
- [28] Enander R, Gundeval C, Strömberg 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.
- [29] Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med*. 2008;25(9):1036-1042.
- [30] Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Nov;24(11):1858-62.
- [31] Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton EA, Holzum MK. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2005 Aug;7(4):587-96.
- [32] Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(3):365-9.
- [33] Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:19-23.
- [34] Taki K, Nishimura R, Morimoto A, Tsujino D, Miyashita Y, Tajima N. Analysis of 24-hour glycemic excursions in patients with type 1 diabetes by using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Jul;12(7):523-8).



- [35] Lawton J, Kirkham J, Rankin D, Barnard K, Cooper CL, Taylor C, Heller S, Elliott J, REPOSE Group. Perceptions and experiences of using automated bolus advisors amongst people with type 1 diabetes: a longitudinal qualitative investigation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Dec;106(3):443-50.
- [36] Klupa T, Skupien J, Cyganek K, Katra B, Sieradzki J, Malecki MT. The dual-wave bolus feature in type 1 diabetes adult users of insulin pumps. *Acta Diabetol.* 2011;48(1):11-4.
- [37] Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Postprandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19(4):317-21.
- [38] Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7(2):233-40.
- [39] Pankowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(1):16-22.
- [40] 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.
- [41] 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* 002;325:746.
- [42] Schwartz FL, Guo A, Marling CR, Shubrook JH. Analysis of use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in type 1 diabetes mellitus patients treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol.* 2012 Jan 1;6(1):150-2.

## ZNAČAJ HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA KOSTNU GUSTINU U PREVREMENOJ INSUFICIJENCIJI OVARIJUMA

### THE SIGNIFICANCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON BONE DENSITY IN PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

M. Brkić<sup>1</sup>, S.Vujović<sup>2</sup>, M. Ivočić<sup>2</sup>, Lj. Marina<sup>2</sup>, A. Grbić<sup>3</sup>, Z. Vrhovac<sup>4</sup>

- 1 Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci, ZU "Talmma medic", Republika Srpska, BiH  
2 Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i poremećaj metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija  
3 Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci, Odjeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC Banja Luka, BiH  
4 Dom zdravlja Laktaši, BiH

Uvod: Prevremena insuficijencija ovarijuma je stanje hipergonadotropnog hipogonadizma prije 40. godine života. Estrogeni imaju važne antikataboličke i anaboličke efekte na kost, dok nedostatak estrogena igra centralnu ulogu u razvoju osteoporoze. Cilj istraživanja: bio je ispitati efekat terapije estro-progestagenima na BMD i značaj amenoroičnog perioda na BMD u spontanom i arteficialnom PIO. Metod: 80 ispitanica podijeljeno je u 2 grupe: spontani PIO (60) i arteficialni PIO (20) prije 40 god. života. Uzorci krvi za FSH, LH, estradiol (E2), progesteron (P), prolaktin (PRL) i testesteron (T) određivani su u 08.00 h prije uvođenja i godinu dana tokom korišćenja terapije. Učinjen je klinički pregled, uzeta anamneza i urađene biohemijske pretrage. Prije terapije urađena je osteodenzitometrija i godinu dana tokom terapije estro-progestagenima kod obe grupe ispitanica. Hormonalne analize urađene sa RIA (ECLIA) metodom na Roche imuno analajzeru (Modular Analytics P170). Znaci osteopenije odnosno osteoporoze su dijagnostikovani pomoću dvostruke energetske apsorpcionometrije X zracima (DEXA) na aparatu LUNAR. Rezultati: Uočena je značajna statistička razlika ( $p > 0,01$ ) prije i tokom terapije za FSH, LH i E2 kod obe grupe ispitanica. Postojala je visoko statistički značajna razlika u obe grupe u komparaciji T skora prije terapije u odnosu na T skor tokom terapije ( $z = -3,0336$ ;  $p < 0,01$ ). Uočena je visoka statistička značajnost ( $p > 0,01$ ) korelacije T skora prije terapije i godina trajanja amenoreje u žena sa PIO. Zaključak: Na terapiji estro-progestagenima došlo je do poboljšanja T skora za 41,4% u odnosu na stanje prije terapije i značajnog efekta na liječenje i prevenciju osteoporoze kod žena sa PIO.

Ključne riječi: prevremena insuficijencija ovarijuma, osteoporoza

## ABSTRACT:

Introduction: Premature ovarian failure is a condition hypergonadotropic hypogonadism before the age of 40. Estrogens have important anticatabolic and anabolic effects on bone, and estrogen deficiency plays a central role in the development of osteoporosis.

Objective: This study was to assess the effect of treatment with estrogen-progestins on BMD and significance amenorrhoea period on BMD in spontaneous and artificial PIO.

Metod: 80 subjects divided into 2 groups: spontaneous PIO (60) and artificial PIO (20) before age of 40 yr. Blood samples for FSH, LH, estradiol (E2), progesterone (P), prolactin (PRL), testosterone (T) was taken at 08.00 h before and one year after using the therapy. Also, made a clinical examination, anamnesis and made biochemistry. Bone mineral density in the lumbar spine was measured by dual-energy X-ray absorptiometry prior therapy and one year during therapy estrogen plus progestins in both groups. Hormonal analyzes done with RIA (ECLIA) method on Roche immunoassay analyzer (Modular Analytics E170). Osteopenia or osteoporosis diagnosed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) using LUNAR.

Results: There was a statistically significant difference ( $p > 0.01$ ) before and during treatment for FSH, LH and E2 in both groups of respondents. There was a highly statistically significant difference in both groups in comparison T score before treatment versus T score during treatment ( $z = -3.0336$ ;  $p < 0.01$ ). There was a high statistical significance ( $p > 0.01$ ) correlation T score before therapy and years amenorrhoea period in women with PIO.

Conclusion: The treatment of estrogen plus progestin therapy showed improvement T score of 41.4% in relation to the pre-treatment and significant effect on the treatment and prevention of osteoporosis in women with PIO.

Key words: Premature ovarian failure, osteoporosis

## UVOD

Primarna prevremena insuficijencija ovarijuma (PPIO) prvi put je opisana od strane DeMoraes Ruehsen M i Jones GS 1967. godine kao nefiziološki prekid menstruiranja nastao poslije puberteta, a prije 40. godine života (1). Ovaj multiuzročni poremećaj se karakteriše amenorejom, hipoestrogenijom i hipergonadotropizmom (visoki folikulostimulirajući hormon-FSH i luteinizirajući hormon-LH). Bolest nastaje kao posljedica ubrzanog procesa atrezije oocita. Spontana 46, XX POI (2) (takođe poznat kao "preranog jajnika neuspjeh" i "preuranjena menopauza") javljaju se u 1 u 250 žena od 35 godina i 1 u 100 žena od 40 godina (3). Fallseti L. i saradnici su našli da je uzrok PPIO u 2,5% žena hromosomske prirode, 52% je idiopatske etiologije, a u 45% imunološke prirode (4). Iako uzroci kao što su autoimune bolesti, monosomijom X i okolišni čimbenici igraju ulogu u POI, etiologija u većini slučajeva ostaje nepoznat (5). Arteficialna prevremena insuficijencija ovarijuma (PIO) nastaje nakon operativnog odstranjenja jajnika. Hipogonadizam je dobro priznati faktor rizika za slabljenje gustine kostiju (body-mass density-BMD).

Iako je osteoporoza prvenstveno utiče na žene u postmenopauzi, mlađe žene sa hipogonadizmom mogu imati još veće zdravstvene posljedice zbog dužeg preostalog životnog vijeka. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definiše osteoporozu kao "sistemska skeletalnu bolest karakterizovanu niskom koštanom masom i mikroarhitekturnom deterioracijom koštanog tkiva, s posljedicom porasta lomljivosti kostiju i osjetljivosti na frakture." Optimalan

terapijski pristup kod žena sa POI žena obuhvata hormonsku supstitionu terapiju (HST) radi zdravstvenog stanja u cjelini. Više studija pokazalo pad BMD u žena s POI ili početkom menopauze (dob <45 godina) i značajno povećan rizik za frakture (6-10).

## MATERIJAL I METODE

Studijom je obuhvaćeno 80 pacijentkinja koje su podijeljene u dvije grupe: prva grupa (60) bolesnica sa spontanom PPIO i druga grupa (20) bolesnica kod kojih je urađena bilateralna ooforektomija prije 40. godine života (arteficijalna PIO).

Tabela 1. Osnovne karakteristike ispitanica

	SPONTANI PPIO	Arteficialna PIO
Godine u vrijeme testiranja	39±7,6	41±7,8
Menarha	13±2,7	13±1,7
Amenoroični period	5,7±5,8	7,51-25
W/H	0,78±0,06	0.80±0,06

Najmlađa bolesnica sa spontanim PPIO imala je 18. godina sa primarnom amenorejom.

Iz studije su isključene trudnice, postojeći karcinom dojke i endometrijuma i drugi aktuelni karcinomi, insuficijencija jetre i bubrega, porfirija, žene sa amenorejom zbog gojaznosti, hiperprolaktinemijom i svježom tromboembolijom.

Ispitivane bolesnice su koristile sledeće estro-progestagene: Trisequens® tablete (estradiol+estriol+noretisteron acetat) Doze: (2mg+1mg+0) 12 dana; (2 mg+1mg+1mg) 10 dana; (1mg+0,5mg+0) 6 dana. U grupi žena sa spontanim PPIO Trisequens tablete uzimalo je 30 žena, dok u grupi ispitanica sa arteficialnom PIO svih 20 žena i Cyclo-proginova® (estradiol valerat+norgestrel), Doze: (2mg+0) 11 dana; (2 mg +0,5) 10 dana, 30 žena sa spontanim PPIO. Hormoni FSH, LH, E2, P, PRL i T određivan je u 08.00 h prije uvođenja i godinu dan nakon korišćenja terapije. Takođe su urađeni klinički pregled, uzeta anamneza i urađeni biohemijske pretrage. Hormonalne analize urađene sa RIA (ECLIA) metodom na Roche imuno analajzeru (Modular Analytics P170). Znaci osteopenije odnosno osteoporoze su dijagnostikovani pomoću dvostruke energetske apsorpcije X zraka (DEXA) na aparatu LUNAR. Istraživanje je provedeno u Reumatološkom institutu i Vojno medicinskoj akademiji (VMA) u Beogradu. Svim ispitanicama urađena je DEXA prije terapije i tokom godinu dana terapije kao i navedene hormonske analize. Kao vodič za kriterijum radi procjene rizika od nastanka osteopenije i osteoporoze World Health Organisation (WHO) predložila je upotrebu referentne vrijednosti prosječnog denziteta kostne mase –T scor (broj standardnih devijacija (SD) znač ili ispod maksimalnog denziteta kostne mase zdravih mladih žena).

Za dokazivanje statistički značajne razlike za dob, BMI, odnos W/H i menarhu između navedenih grupa korišćen je T test. U dokazivanju statistički značajne razlike za poslednju menstruaciju, hormonski status između ove dvije grupe korišćen je Mann-Whitney test. Isti test je korišćen u dokazivanju statističke značajnosti T skora prije terapije u obe grupe kao i pokazivanju T skora u obe grupe tokom terapije, kao i trajanju terapije u obe grupe. Wilcoxonov test je korišćen radi dokazivanja statističke značajnosti u komparaciji T skora prije i T skora tokom terapije.

## REZULTATI

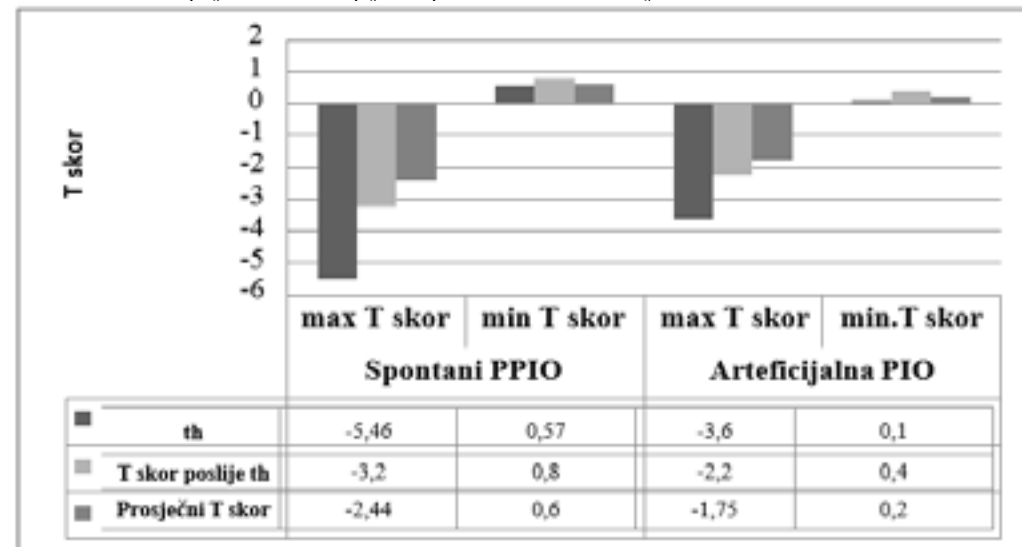
Uočena je značajna statistička razlika ( $p > 0,01$ ) prije i tokom terapije za koncentraciju FSH, LH i E2 u serumu kod obe grupe ispitanica (tabela 2.), a između dvije grupe žena za navedene hormone nije bilo statistički značajne razlike ( $z = -0,23$ ;  $p > 0,05$ ).

Tabela 2: Koncentracije hormona prije i tokom terapije

	SPONTANI PPIO		ARTEFICIJALNA PIO	
	Prije th	Poslije th	Prije th	Poslije th
FSH (IU/L)	78,00±28,95	22,30±11,6	82,45±29,72	26,08±12,32
LH (UI/L)	30,90±16,22	11,14±6,81	29,55±11,01	21,00±9,83
PRL (nmol/ml)	270,60±69,60	256,62±59,8	260,20±76,52	202,62±46,50
E2 (pmol/l)	0,05±0,04	0,64±0,05	0,02±0,02	0,50±0,05
P (nmol/l)	2,50±1,01	3,60 ±1,63	2,50±0,90	2,20±0,70
T (nmol/L)	1,20±0,73	2,80±0,56	1,20±0,33	2,20±0,35

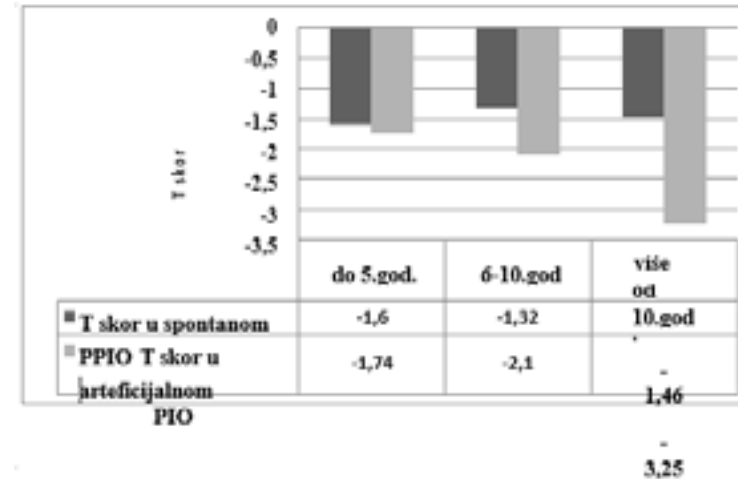
Postojala je visoko statistički značajna razlika u obe grupe u komparaciji T skora prije terapije u odnosu na T skor tokom terapije ( $z = -3,0336$ ;  $p < 0,01$ ) (grafikon1.). Kada su se uporedile dvije navedene grupe za T skor prije terapije među njima nije postojala statistički značajna razlika kao ni za T skor poslije terapije ( $p > 0,05$ ).

Grafikon1. T skor prije i tokom terapije za spontani PPIO i arteficialnu PIO



Postojala je visoko statistički značajna razlika u obe grupe u komparaciji T skora prije terapije u odnosu na T skor tokom terapije ( $z = -3,0336$ ;  $p < 0,01$ ) (grafikon1.). Kada su se uporedile dvije navedene grupe za T skor prije terapije među njima nije postojala statistički značajna razlika kao ni za T skor poslije terapije ( $p > 0,05$ ).

Grafikon 2. T skor po amenoroičnom periodu prije terapije



Uočena je visoka statistička značajnost ( $p > 0,01$ ) korelacije T skora prije terapije i godina trajanja amenoreje u žena sa PIO (grafikon 2.). Najviši T skor (-3,25) je bio kod arteficialnog PIO za amnoroični period koji je trkao više od 10.godina, dok u spontanom PIO T skor (-1,6) je bio najviše izražen u amenoroičnom period do 5. godina.

## DISKUSIJA

Ultrazvučnom dijagnostikom male karlice, Conway et al. (12) identifikovali su folikularnu aktivnost u 65 (60%) od 109 žena sa PPIO. I naše ispitanice bile sa folikularnom aktivnošću u mlađoj životnoj dobi sem jedne sa primarnom amenorejom i da se prestanak funkcionisanja oocita tj. atrezija u istih eksponirala u životnoj dobi od 35.-40.godina.

Svi biohemijski parametri su bili u granicama normale jer su ispitanice bile zdrave, bez drugog oboljenja, dobrog opšteg stanja. Nije nađena statistički značajna razlika za BMI, W/H između grupa jer su sve ispitanice imale normalnu BMI. Body mass index –BMI je jedan od značajnih činilaca koji utiču na gustinu kostiju.

Ijuin i sar. (13) su ispitivali efekat BMI na BMD prije i u menopauzi i došli do zaključka da smanjena tjelesna težina koreliše sa BMD reproduktivnog doba, dok gojaznost od značaja za BMD u žena u menopauzi.

Ispitanice su se javljale na prvi pregled tek kada se bile suočene sa već izraženim subjektivnim smetnjama kao što su: pojačano znojenje, pretjerana razdražljivost, suhoća vagine (koji su bile jače izraženi u ooforektomisanih mladih žena), te srčanim tegobama i simptomima i znacima vezanim za koštani sistem. Nije postojala signifikatna razlika obzirom na amenoroični period.

U ispitanica sa PPIO, kao i kod ooforektomisanih žena zbog smanjene sinteze i sekrecije estradiola ili potpunog prestanka sekrecije estradiola zbog odstranjenja ovarijuma, putem povratne sprege, dolazilo je do značajnog skoka gonadotropina (FSH i LH).

Uočena je značajna statistička razlika u odnosu na nivoe FSH, LH i estradiola prije i tokom terapije, gdje nadomjestak ovarijumskih hormona, esto-progestagena, negativnom povratnom spregom smanjuje serumske nivoe FSH i LH djelujući na hipotalamo-hipofiznu

osovinu. Svakako, u žena sa bilateralnom adnektomijom estradiol je još niži, kao i progesteron i testosteron.

Prije par godina stav stručnjaka je da nakon histerektomije zbog odstranjenja uterusa nadoknada estradiola sama po sebi dovoljna. Današnji stav većine se bazira da je neophodno uz estradiol i nadoknada progestagena, prevashodno zbog njihovog djelovanja ne samo na endometrijum već i na koštani sistem, centralni nervni sistem, kardiovaskularni sistem(KVS) i dojkju (14). Vrlo rano menopauza ima potencijalno razarajući efekat na dugoročno zdravlje kostiju (15-19). Doista, mlade žene s nedijagnostikovanim POI i preuranjenom menopauzom imaju povećan rizik od razvoja osteoporoze, KVS i slabljenja kognitivnih funkcija (16,17,20).

Naši pacijenti nisu imali istoriju druge endokrine bolesti za koje se zna da utiču na BMD-a, kao i hipertireoza ili primarni hiperparatireoidizam. Nisu pronađene razlike u odnosu na kliničke i hormonalne karakteristike između grupa pacijenata sa spontanom i arteficialnim POI. Sve ispitivane bolesnice u ovoj studiji koristile su estro-progestagene.

U našoj studiji postojala je značajna statistička razlika u odnosu na T skor prije terapije i na T skor tokom terapije. Ovakvi rezultati ukazuju na ogroman značaj estradiola i progestagena na koštani metabolizam. Estrogeni regulišu spajanje epifiza, odgovorni su rast i povećanje jačine kosti u pubertetu, a preveniraju gubitak koštanih minerala u adolescenciji.

Eriksen i sar. (21) su ukazali na prisustvo receptora za estrogene na osteoblastima tj. osteoblasti imaju visok afinitet vezujućih mjesta za estrogen. Takođe, postoji pretpostavka da estrogeni imaju direktnu ulogu u formiranju kosti povećavajući lokalnu produkciju različitih faktora raste. Našli su da progesteron stimulise proliferaciju normalnih humanih osteoblastima sličnih ćelija koje imaju karakteristike target ćelija za estrogene preko njihovih receptora, dok estradiol indukuje diferencijaciju tih ćelija.

Progesterogeni ne pokazuju negativan efekat na kost već, naprotiv, dodavanje na primjer trimegestone (1mg/kg/dan) estrogenskoj terapiji poboljšava odgovor skeleta na terapiju estrogenima uzrokujući signifikatno povećanje BMD (22).

U žena poslije ooforektomije dolazi do bržeg gubitka kostne mase. Jedna prospektivna studija napravljena u žena sa frakturama kičmenih pršljenova zbog hipoestrogenije je data od strane Lindsay i koautora koji opisuju vertebralne frakture u 38% žena poslije totalne adnektomije, bez terapije u poređenju na 4% u žena sa terapijom (23). Čak i kratko uzimanje supstucine terapije estro-progastegenima u ranoj menopauzi može smanjiti rizik od fraktura.

Kada žena počne sa terapijom odmah u ulasku u menopauzu, terapija estrogenima smanjuje incidencu osteoporoze i posljedičnih fraktura za oko 30-60%, ukoliko se upotrebljava najmanje 5 godina. Prekid uzimanja HST značajan je uticao na pad BMD kod mladih sa POI žena (24).

U našoj studiji u žena sa PPIO koje su bile na terapiji estro-progestagenima došlo je do poboljšanja T skora od -5,46 do -3,20 ili za 41,4%. Najveći broj ispitanica sa PPIO se javljao ljekarima poslije 5 godina od posljednje menstruacije!

U spontanom PPIO u prvih 5. godina amenoroičnog perioda ispoljen je najniži BMD kao što su i dosadašnja istraživanja i potvrdila, dok u našoj studiji, kod arteficialnog PPIO to nije bio slučaj. Najniži BMD u arteficialnom PPIO ispoljen je u više od 10. godina amenoroičnog perioda što bi se moglo dijelom tumačiti dugim periodom bez dovoljne koncentracije E2, P,T koji su doveli do izražene osteoporoze. Najbolji odgovor kosti na supstucionu terapiju estro-progestagenima bio je u ispitanica sa amenoroičnim periodom do 5.godina, što bi odgovaralo pretpostavljanju nekih autora da uvođenje HST do 3.godine od početka menopauze omogućava stimulaciju formiranja kosti što dovodi do povećanja denziteta iste, dok uvođenje terapije nakon tog perioda smanjuje proces degradacije.

Svakako da korist terapije treba procijeniti pojedinačno za svaku pacijentkinju u odnosu na faktore rizika koji su prisutni. Uspjeh liječenja osteoporoze je dozno zavisano, a u slučaju

spontanog ili arteficialnog PPIO prije 40 godine zahtjeva 2 x veću potrebu za supstucionom terapijom estro-progestagenima nego u fiziološkoj menopauzi. Studd J et al.(25) navode da je za prevenciju osteoporoze i liječenje potrebna koncentracija E2 300 pmol/L u plazmi.

Cilj našeg istraživanja je bio ukazati na značaj primjene HST na BMD u žena sa estrogenom insuficijencijom. To nam je bilo jako važno s obzirom na relativno visoke stope neslaganja i straha o upotrebi estrogena u vezi s Ženske Health Initiative (WHI) istraživanja (26). Sekundarna analiza WHI randomiziranih kontroliranih ispitivanja hormonske terapije pokazali su da nije bilo značajnijih povećanja rizika zbog hormonske terapije za bilo koji ishod, uključujući koronarnu bolest srca, moždani udar, i globalnih indeksa događajima u dobi od 50 do 59 god, i da je došlo do smanjenja u ukupnom mortalitetu u ovoj dobnoj skupini (omjer rizika 0,70; 95% interval pouzdanosti (CI), 0,51 do 0,96) (27).

U populaciji mladih žena sa nedostatkom estrogena, prednosti HST-a vjerovatno će prevagnuti rizike, iako ne postoje randomizirana istraživanja rješavanja ovog problema tokom dužeg vremenskog razdoblja. Prospektivne studije su potrebne kako bi se bolje opisao dugoročni efekat HRT u tih bolesnika, posebno na prevenciju preloma zbog osteoporoze i na zdravlje KVS.

## ZAKLJUČAK

Hipoestrogenija u žena sa PIO dovodi do brzog razvoja osteoporoze. Tokom terapije estro-progestagenima dolazi do povećanja T skora koji je dozno i vremenski zavisano od uzimanja terapije. HST neophodna u liječenju i prevenciji gubitka kostne gustine kao i na poboljšanju subjektivnih tegoba i zdravstvenog stanja uopšte žena sa PIO.

## LITERATURA

- [1] Morgante G., La marca A., Ditto A., Musacchio M.C., Cavicchioli C. Lanzetta D., Petraglia F. and Leo V. De: Comparison biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in different groups of climacteric women, *Gynecol End*, 2001, 15: 466-471
- [2] Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with prematuremenopause.
- [3] *Menopause* 2004;11:766-77.
- [4] Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2008;90:1805-11.
- [5] Falsetti L, Scalchi S, Villant T, Bugari G: Premature Ovarian failure. *Gynecol End*, 1999, 13:189-19 Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009;161:179-187.
- [6] Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567-71.
- [7] Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergstrom R. Risk factors for fractures of the distal forearm: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 1994;4:298-304.
- [8] Vega EM, Egea MA, Mautalen CA. Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures. *Maturitas* 1994;19:117-24.
- [9] Johansson C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. *Maturitas* 1996;24:97-106.
- van Der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int* 2003;14:525-30.

- [10] van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1172–80
- [11] Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1996;64:337–341.
- [12] Masako Ijuin, Tsutomu Douchi, Takashi Matsuo, Shinako Yamamoto, Hirofumi Uto, Yukihiko Nagata *Maturitas*, 2010;43: 4:239–244
- [13] Haney AF, Wild RA. Options for hormone therapy in women who have had a hysterectomy. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 2):592–7;
- [14] Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161–166
- [15] Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91:12
- [16] Amarante F, Vilodre LC, Maturana MA, Spritzer PM. Women with primary ovarian insufficiency have lower bone mineral density. *Braz J Med Biol Res* 2011;44:78–83
- [17] Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2277–2283
- [18] Francucci CM, Ceccoli L, Caudarella R, Rilli S, Boscaro M. Skeletal effect of natural early menopause. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:39–44
- [19] Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ*. 1990;301:790–793.
- [20] Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:178–186.
- [21] Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham MI, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. 1998. *Science* 241:84; 86
- [22] Haines C. J., Yim S. F., Tony K. H. et al.: A prospective randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women. *Maturitas*, 2003, 45: 169–173
- [23] Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al.: Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2003, 45: 175–183
- [24] Anne Bachelot, Carole Nicolas, Solenne Gricourt, Jérôme Dulong, Monique Leban, Jean Louis Golmard, and Philippe Touraine: Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency 2016. *PLoS One*; 11(12): 0164638.
- [25] Studd JWW, Magos A. Hormone pellet implantation for the menopause and premenstrual tension. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1987;14:229–49.
- [26] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML,
- [27] Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288:321–333
- [28] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML 2007. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297:1465–1477

## PROCJENA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE KOD ŽENA U POSTMENOPAUIZI

### ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

R. Bijelić

JZU Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Uvod. Osteoporoza, grč. *osteum*- kost, *poros*- pora, „šupljikava kost“ je metabolička bolest kostiju koju karakteriše progresivno smanjenje mineralne gustine kosti i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva što ima za posljedicu pojačanu fragilnost kostiju, zbog čega one postaju više osjetljive na fizičke stresove padove i udarce, povećan rizika za nastanak preloma kostiju. Osteoporoza je bolest sa kojom se suočava populacija tzv. „trećeg životnog doba“, odnosno starije osobe i to više osobe ženskog pola, što je posljedica činjenice da one imaju 30% nižu masu kosti od muškog pola i da kod njih dolazi do ubrzanog procesa gubljenja koštane mase ulaskom u menopauzu i pojavom ovarijalne insuficijencije. Prema najnovijim istraživanjima broj ljudi kod kojih je ustanovljena osteoporoza će se udvostručiti u narednih 50 godina usljed starenja svjetske populacije i uticaja raznih faktora, među kojima značajo mjesto zauzima način života.

Osteoporoza je multifaktorijalno oboljenje u čijem nastanku učestvuju mnogobrojni faktori koji se mogu svrstati u grupu faktora rizika na koje se ne može uticati, nepromjenljivi faktori i faktori rizika na koje je moguće uticati, promjenljivi ili preventabilni. U grupu nepromjenljivih faktora rizika za nastanak ovog oboljenja su starost, ženski pol, rasa, kasna menarha i rana menopauza, porodična anamneza osteoporoze. Promjenljive ili preventabilne faktore rizika za osteoporozu čine nezdrava ishrana, pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, kafe, nedostatak fizičke aktivnosti, mala tjelesna masa (BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>), mada novija istraživanja pokazuju i drugačije rezultate; odnosno novije studije pokazuju da kod gojaznih ljudi postoji udruženost niske koštane gustine osteopenija, osteoporoza i hiperlipidemije i da je ta pozitivna povezanost vjerovatno posljedica povećanog mehaničkog pritiska na kosti, naročito kod žena u postmenopauzi što može dovesti do ozbiljnih posljedica po zdravlje bolesnika. Cilj ovog rada je bio identifikacija faktora rizika za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi. Rezultati do kojih smo došli pokazuju da su pušenje i povišene vrijednosti ukupnog holesterola nezavisni faktori rizika za nastanak osteoporoze dok je fizička aktivnost protektivni faktor za kosti.

Zbog velike rasprostranjenosti, u cijelom svijetu i stalnog povećanja broja oboljelih, osteoporoza zaslužuje punu pažnju i odgovarajući multidisciplinarni pristup kako u prevenciji tako i u liječenju. S obzirom na vrlo ozbiljne posljedice ove bolesti, težak oblik invalidnosti pa i smrtni ishod, kako za pojedinca tako i za društvo u cjelini, utvrđivanje riziko faktora za nastanak oboljenja i prevencija bolesti su jedan od temeljnih zadataka u zbrinjavanju ovog raširenog zdravstvenog problema.

Ključne riječi: osteoporoza, menopauza, faktori rizika

## ABSTRACT

Introduction. Osteoporosis, “osteum”- bone poros- pore “porous bone” is a metabolic bone disease characterized by a progressive decrease in bone mineral density and microarchitecture of bone tissue disorder which results in increased fragility of bones, which is why they are becoming more sensitive to physical stress drops and shocks, increased the risk of bone fractures. Osteoporosis is a disease faced by the population of so-called. “Third age”, ie the elderly and more females as a result of the fact that they have a 30% lower bone mass than men, and that among them there is a rapid process of losing bone mass entering the menopause and the appearance of ovarian insufficiency. According to the latest research, the number of people who had been in osteoporosis will double over the next 50 years due to the aging of the world population and the impact of various factors, including the importance of place is given to a way of life.

Osteoporosis is a multifactorial disease in which the formation of many factors involved that can be classified into a group of risk factors that can not be influenced, immutable factors and the risk factors that can be influenced, variable or preventable. The group immutable risk factors for this disease are age, female gender, race, late menopause and early menopause, family history of osteoporosis. Variables and preventable risk factors for osteoporosis make unhealthy diet, smoking, alcohol, coffee, lack of exercise, low body weight (BMI <18 kg / m<sup>2</sup>), although recent studies have shown different results; and recent studies have shown that obese people have a low bone density association osteopenia, osteoporosis and hyperlipidemia, and that this correlation is likely a result of increased mechanical pressure on the bones, especially in postmenopausal women, which can lead to serious consequences for the health of patients. The aim of this study was to identify risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. The results we obtained show that smoking and elevated total cholesterol independent risk factors for osteoporosis while physical activity is a protective factor for bone.

Due to the widespread use of large, worldwide and permanent increase in the number of patients, osteoporosis deserves full attention and appropriate multidisciplinary approach in prevention and in treatment. Given the very serious consequences of this disease, a severe form of disability and death, both for the individual and for society as a whole, identifying risk factors for disease and disease prevention is one of the fundamental tasks in the management of this widespread health problem.

Keywords: osteoporosis, menopause, risk factors

## UVOD

Osteoporoza (grč. *osteum*- kost, *poros*- pora, „šupljikava kost“) je metabolička bolest kostiju koju karakteriše progresivno smanjenje mineralne gustine kosti i poremećaj mikroarhitekture koštanog tkiva što ima za posljedicu pojačanu fragilnost kostiju, zbog čega one postaju više osjetljive na fizičke stresove padove i udarce, povećan rizika za nastanak preloma kostiju [1].U nastanku osteoporoze učestvuju mnogobrojni faktori koji se mogu podijeliti na promjenljive i nepromjenljive faktore tj. genetske faktore i faktore iz spoljašnje sredine [2]. Oni mogu pojedinačno ili u sinergiji značajno doprinijeti gubitku koštane mase i dovesti do osteoporoze [3-5]. Novija naučna saznanja ukazuju da su faktori povezani sa lošim životnim navikama takođe jedan od veoma značajnih činitelja koji doprinose ubrzanom gubitku mineralne gustine kosti kod žena u postmenopauzi [6]. Osteoporoza je bolest koja se naziva i

„tihom epidemijom“ modernog doba zbog svoje velike učestalosti u populaciji i rizika nastanka preloma te uglavnom neprepoznate kliničke slike [7]. Iako zahvata oko 10% svjetske populacije, dijagnosticira se svega u 20% -25% slučajeva [8]. Žene mnogo češće obolijevaju od osteoporoze nego muškarci, što je posljedica činjenice da one imaju nižu masu kosti od muškaraca i da kod njih dolazi do ubrzanog procesa gubljenja koštane mase sa nastankom ovarijalne insuficijencije, odnosno nastankom menopauze. Faktori rizika koji mogu dovesti do smanjenja mineralne gustine kosti tj. faktori koji utiču na koštanu masu i lomljivost kosti, a koji su najčešće korišteni u smjernicama za procjenu rizika za osteoporozu su dob, pol, indeks tjelesne mase BMI, prethodni prelomi, pušenje, konzumiranje alkohola > 3 pića dnevno, te ostali sekundarni uzroci osteoporoze neliječeni hipogonadizam u žena i muškaraca, upalne bolesti crijeva, inzulin ovisni diabetes melitus, bolesti štitne žlijezde, maligne bolesti [9]. Zbog produženog životnog vijeka ljudi odnosno povećane starije dobne strukture populacije i nezdravog načina života sljedećih 50 godina udvostručice se broj bolesnika od osteoporoze [10], stoga je identifikacija faktora rizika za nastanak osteoporoze kao i osoba u riziku da obole od izuzetne važnosti zbog pravovremenog sprovođenja adekvatnih mjera prevencije i liječenja što ima za cilj dugoročno smanjenje stope incidence za osteoporozu kao i sprečavanje nastajanja težih posljedica ovog oboljenja.

## CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja je bio da utvrdimo da li preventabilni faktori kao što su pušenje, konzumiranje kafe i alkohola kod žena u menopauzi doprinose redukciji koštane mase i pojavi osteoporoze, te kakav je uticaj fizičke aktivnosti na koštanu masu. Takođe smo istraživali da li postoji povezanost između lipidnih parametara (ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi), indeksa tjelesne mase (BMI) i osteoporoze kod žena u postmenopauzi.

## MATERIJAL I METODE

Studija je izvođena po tipu mečovane studije slučajeva i kontrola. Grupu slučajeva je činilo 100 osoba ženskog pola u stanju postmenopauze, kod kojih je metodom DEXA novodijagnostikovana osteoporoza na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKC RS tokom 2015-2016, dok je grupu kontrola činilo 100 osoba ženskog pola u stanju postmenopauze bez dijagnostikovane osteoporoze. Grupe su mečovane po uzrastu (± 2 godine). U svrhu prikupljanja demografskih podataka, te podataka o faktorima rizika za nastanak osteoporoze i životnim navikama pacijenata korišten je Upitnik o mineralnoj gustini kosti kod žena irskog udruženja za osteoporozu. Svim ispitanicama se uradio antropometrijski status, odnosno mjerenje visine, tjelesne težine (BMI) i obima struka. Biohemijske analize su se uradile u Centralnoj laboratoriji za kliničku biohemiju Kliničkog centra Banja Luka. Uzorci krvi su se skupili iz periferne vene nakon 12 sati neuzimanja hrane. Plazma se koristila za analizu lipidnog profila.

## REZULTATI

Srednja starost ispitanica grupe slučajeva iznosila je 64 godine, u grupi kontrola 63 godine, bez statistički značajne razlike između grupa. Po obrazovnom profilu u obje grupe su dominirale ispitanice sa srednjom ili osnovnom školom, u grupi slučajeva 78%, u grupi kontrola 84%.

Analiza podataka u pogledu pušenja pokazuje da 50% ispitanica u grupi slučajeva puši, dok je u grupi kontrola 33% ispitanica aktivnih pušača, što predstavlja statistički značajnu razliku ( $\chi^2 = 24,025$ ,  $p = 0,000$ ) (Tabela 1). Iz Tabele 1 također možemo vidjeti da približno podjednak broj ispitanica konzumira kafu  $\geq 3$  šolje/ dan, u grupi slučajeva 32%, u grupi kontrola 27%. Kada posmatramo dobijene podatke o konzumiranju alkohola, iz Tabele 1 uočavamo da se ovaj faktor rizika u studiji nije pokazao kao značajan za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi ( $\chi^2 = 4,35$ ,  $p = 0,114$ ). U pogledu fizičke aktivnosti statistička analiza pokazuje da postoji značajna razlika između ispitanica grupe slučajeva i grupe kontrola ( $\chi^2 = 7,30$ ,  $p = 0,026$ ) (Tabela 1).

Tabela 1. Razlike između grupe slučajeva i grupe kontrola u pogledu pušenja, konzumiranja alkohola, kafe i fizičke aktivnosti

Varijabla	Grupa slučajeva (n= 100)	Grupa kontrola (n= 100)	$\chi^2$ test	p
Pušenje				
Da	50 %	33 %	24,025	0,000
Ne	22 %	55 %		
Bivši pušač	28 %	12 %		
Kafa				
1-3 šolje/dn	37 %	39 %	0,615	0,735
$\geq 3$ šolje/ dn	32 %	27 %		
Ne	31 %	34 %		
Alkohol				
Da	5 %	13 %	4,35	0,114
Ne	95 %	87 %		
Fizička aktivnost				
Da $\leq 2x$ /sed.	21 %	14 %	7,30	0,026
Da $\geq 3x$ /sed.	5 %	0 %		
Ne	74 %	86 %		

Univarijantnom logističkom regresijom bili su obuhvaćeni svi ispitivani faktori rizika za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi. Ova analiza je pokazala da je pušenje ( $P=0,000$ ;  $OR=1,911$ ) bilo statistički značajno povezano sa nastankom osteoporoze, dok je fizička aktivnost bila protektivni faktor za kosti žena ( $P=0,036$ ;  $OR=0,463$ ). Ostali ispitivani faktori nisu bili značani za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi (Tabela 2).

Tabela 2. Faktori rizika za nastanak osteoporoze identifikovani univarijantnom logističkom regresijom

Faktor rizika	B*	SE	p	OR†	95% C.I. for OR ‡	
					Donjagranica	Gornja granica
Pušenje	0.647	0.167	0.000	1.911	1.378	2.648
Kafa	0.129	0.180	0.472	1.138	0.800	1.620
Alkohol	-1.043	0.547	0.056	0.352	0.121	1.029
Fizička aktivnost	-0.769	0.367	0.036	0.463	0.225	0.952

\* koeficijent; † ukršten odnos; ‡ interval povjerenja

Analiza rezultata multivarijantnom logističkom regresijom pokazuje da je pušenje nezavisni faktor rizika za osteoporozu kod žena u menopauzi ( $OR=1,665$ ;  $p=0,006$ ) (Tabela 3).

Tabela 3. Faktori rizika za nastanak osteoporoze identifikovani multivarijantnom logističkom regresijom

Faktor rizika	B*	SE	p	OR†	95% C.I. za OR ‡	
					Donja granica	Gornja granica
Pušenje	0.510	0.185	0.006	1.665	1.158	2.393
Fizička aktivnost	0.724	0.395	0.067	2.062	0.950	4.473
Constant	-2.953	1.420	0.038	0.052		

\*-koeficijent; †-ukršteni odnos; ‡-interval povjerenja

Analizirajući prosječne vrijednosti lipidnog profila u studiji uočavamo da su vrijednosti ukupnog holesterola u grupi slučajeva bile 6,07 mmol/l sa prosječnim odstupanjem  $\pm 1,075$ , u kontrolnoj grupi 5,45 mmol/l ( $\pm 0,96$ ). Takođe postoji statistički značajna razlika između grupe slučajeva i kontrolne grupe i u pogledu ostalih lipidnih parametara sa izuzetkom HDL holesterola (Tabela 4).

Tabela 4. Prosječne vrijednosti lipidnih parametara radne i kontrolne grupe

Lipidni parametar	Radna grupa	Kontrolna grupa	t test	p
Ukupni holesterol mmol/l	6,07 $\pm$ 1,075	5,45 $\pm$ 0,96	4,32	0,000
TG, mmol/l	1,78 $\pm$ 0,88	1,54 $\pm$ 0,65	2,205	0,029
LDL holesterol, mmol/l	3,67 $\pm$ 0,94	3,30 $\pm$ 0,84	2,943	0,004
HDL holesterol, mmol/l	1,35 $\pm$ 0,29	1,30 $\pm$ 0,26	1,365	0,174

Statistički značajna razlika u pogledu kategorizacije tjelesne težine je pronađena između grupe slučajeva i kontrolne grupe ( $\chi^2 = 11,157$ ,  $p = 0,025$ ). U grupi slučajeva najveći procenat žena (57%) imalo je prekomjernu tjelesnu težinu BMI 25- 30 kg/m<sup>2</sup>. U kontrolnoj grupi je značajno više bilo normalno hranjenih žena (46%) nego u grupi slučajeva (28%). Statistički značajna razlika u vrijednosti obima struka nije pronađena između grupa  $\chi^2 = 1,64$ ,  $p = 0,171$ .

Univarijantnom logističkom regresijom, za sve ispitivane parametre (ukupni holesterol, LDL holesterol, TG, HDL holesterol, BMI i OS) konstatovano je da su statistički značajno sa osteoporozom kod žena u postmenopauzi povezani: ukupni holesterol (P= 0,000), LDL holesterol (P= 0,005), trigliceridi (P= 0,033), dok vrijednosti BMI (P= 0,727) nisu bile značajan faktor za nastanak osteoporoze (Tabela 5).

Tabela 5. Faktori rizika za nastanak osteoporoze identifikovani univarijantnom logističkom regresijom

Faktor rizika	B*	SE	p	OR†	95% C.I.forOR ‡	
					Donjagranica	Gornja granica
BMI	0.000	0.000	0.727	1.000	0.999	1.001
Ukupni holesterol	0.006	0.002	0.000	1.006	1.003	1.009
LDL holesterol	0.005	0.002	0.005	1.005	1.001	1.008
HDL holesterol	0.007	0.005	0.175	1.007	0.997	1.018
TG	0.004	0.002	0.033	1.004	1.000	1.008
Obim struka	-0.012	0.016	0.468	0.989	0.958	1.020

\* koeficijent; † ukršten odnos; ‡ interval povjerenja

Faktori koji su statistički bili značajni u modelu univarijantne logističke regresiji unijeti su u model multivarijantne regresije, čiji rezultati pokazuju da su povišene vrijednosti ukupnog holesterola nezavisan faktor rizika za nastanak osteoporoze kod žena u postmenopauzi (P= 0,018), dok ostali parametri lipidnog profila nisu bili od značaja za nastanak osteoporoze (Tabela 6).

Tabela 6. Faktori rizika za nastanak osteoporoze identifikovani multivarijantnom logističkom regresijom

Faktor rizika	B*	SE	p	OR†	95% C.I.za OR ‡	
					Donja granica	Gornja granica
Ukupni holesterol	0.006	0.002	0.018	1.006	1.001	1.010
LDL holesterol	-0.001	0.003	0.577	0.999	0.994	1.004
TG	0.002	0.002	0.241	1.003	0.998	1.006
Constant	-2.953	1.420	0.038	0.052		

\*-koeficijent; †-ukršteni odnos; ‡-interval povjerenja

## DISKUSIJA

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju koja u razvijenim zemljama predstavlja veoma značajan sociomedicinski problem i poprima sve više epidemijski oblik, jer bilježi stalan porast broja oboljelih [11]. U njenom nastanku učestvuju mnogobrojni faktori koji se mogu svrstati u grupu faktora rizika na koje se ne može uticati (nepromjenljivi faktori) i faktori rizika na koje je moguće uticati (promjenljivi ili preventabilni faktori) [12]. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima drugih naučnih studija koje ukazuju da određeni preventabilni faktori rizika kao što su pušenje ili prekomjerno konzumiranje alkohola mogu negativno uticati na mineralnu gustinu kosti dovodeći do određenih promjena na nivou mikroarhitekture trabekularne kosti, što ima za posljedicu smanjenu otpornost kostiju na mehaničke sile i trenje [13] ili ima negativan uticaj na mehanizam remodeliranja kosti, osteoplastnu proliferaciju

i aktivnost, te prema tome i direktno negativan efekat na koštanu homeostazu [14]. Novija naučna saznanja govore da hiperlipidemija može doprinijeti nastanku osteoporoze uticajem na koštanu resorpciju i osteoklastnu održivost [15,16], lipidi ograničavaju radikalnu propostljivost kortikalne kosti i tako utiču na samu funkciju koštane ćelije [11]. Studije pokazuju da su žene u postmenopauzi sa osteoporozom imale signifikantno povećane vrijednosti parametara lipidnog profila (ukupnog holesterola, triglicerida, LDL-holesterola) u poređenu sa ženama u premenopauzi sa osteoporozom [17]. Fizička aktivnost je neophodna za zdravu kost, jer ukoliko kosti nisu pod naponom i fizičkom aktivnošću, mehanoreceptori (osteociti) ne primaju signale o potrebi remodeliranja, odstranjenja oštećenja i sinteze nove kosti, te tako dolazi do postepenog smanjenja ukupne koštane gustine [18]. Podaci i drugih studija takođe ukazuju da je fizička aktivnost od velikog značaja za zdravlje kostiju i prevenciju nastanka osteoporoze [19].

## ZAKLJUČAK

Mnogobrojni faktori rizika iz spoljašnje sredine mogu značajno uticati na mineralnu gustinu kosti kod žena u postmenopauzi. Stoga je njihova identifikacija od suštinske važnosti za planiranje i sprovođenje adekvatnih mjera, edukacije i prevencije same bolesti, sa kojima treba započeti još od najranijeg perioda djetinjstva.

## LITERATURA

- [1] Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
- [2] Bijelic R, Balaban J, Milicevic S. Correlation of the Lipid Profile, BMI and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Mater Sociomed.* 2016; 28(6): 412-415.
- [3] Mendosa- Romo MA, Ramirez-Arriola MC, Velasco-Chávez JF. Parity and menarche as risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82(2): 75-82.
- [4] González- Mercado A, Sánchez- López JY, Ibarra B. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from Guadalajara, Jalisco. *Salud Publica Mex.* 2013; 55(6): 627-30.
- [5] Pasco A, Brennan SL, Kotowicz M. Morbid obesity in women on the rise: an observational, population- based study. *BMC Public Health* 2013; 13: 290.
- [6] Zhu K, Prince RL. Lifestyle and Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13:52-59.
- [7] Punda M. Uloga modificiranog upitnika kao mjernog instrumenta u predviđanju niske vrijednosti mineralne gustoće kosti. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Zagreb. 2014.
- [8] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M. Osteoporosis in the European union: medical management, epidemiology and economic burden. *A. Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
- [9]
- [10] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A. Approaches to the targeting of treatment for osteoporosis. *Rheumatology* 2009; 5: 425- 431.
- [11] Melton LJ 3rd, Chruschilles EA, Cooperr C, Lane AW, Rigs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-10.
- [12] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. Register, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int.* 2013; 24(1): 23–57.



- [13] Guthrie JR, Ebeling PR, Dennerstein L. Risk factors for osteoporosis: prevalence, change, and association with bone density. *Medscape Womens Health* 2000; 5: E2.
- [14] Brook JS, Balka EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: Their relationship to later osteoporosis. *Psycholog Rep.* 2012; 110: 351-362.
- [15] Øyin J, Gjesdal CG, Nygård OK, Lie SA, Mayer HE et al. Smoking and Body Fat Mass in Relation to Bone Mineral Density and Hip Fractures: The Hordaland Health Study. *Plos One* 2014; 9(6): e101335 doi.
- [16] Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr.* 2002; 21: 536- 544.
- [17] Berg KM, Kunins HV, Jackson JL et al. Association Between Alcohol Consumption and Bone Osteoporotic Fractures and Bone Density. *Am J Med.* 2008; 121(5): 406-418.
- [18] Freedman ND, Park Y, Abnet CC. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med.* 2012; 366(20): 1891- 1904.
- [19] Branković S, Vukojević P, Vujasinović-Stupar N, Palić- Obradović S. Role of exercise program on bone mass in patients with osteoporosis. *Acta Rheuma Belgrade* 2009; 30:34-8.
- [20] Međedović B, Romanov R, Đokić Z, Perić D, Ahmeović Z. Fizička aktivnost i mineralna gustina kostiju. *TIMS Acta* 2015; 9: 63- 74.

## SOCIO-DEMOGRAFSKE, ANTROPOMETRIJSKE I BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI U REPUBLICI SRPSKOJ

## SOCIO-DEMOGRAPHIC, ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Lj. Stanivuk<sup>1</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2</sup>, D. Stojisavljević<sup>1</sup>, V. Petrović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

<sup>2</sup>Univerzitetna bolnica, Klinički centar Republike Srpske

<sup>3</sup>JZU Dom zdravlja u Banjoj Luci

**Uvod i cilj :** Dijabetes je grupa metaboličkih bolesti u čijoj osnovi je hiperglikemija, nastala usljed nedostataka u izlučivanja inzulina, neadekvatnog inzulinskog djelovanja na ćelije, ili oba ova poremećaja. Cilj našeg istraživanja je bio da utvrdimo socio-demografske, antropometrijske i biohemijske karakteristike pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti u Republici Srpskoj. **Metod :** Istraživanje je provedeno kao studija presjeka u 2013/2014. godini i obuhvatilo je 1088 ispitanika, starijih od 18 godina, koji su sistemom slučajnog uzorka izabrani iz priručnih registara za dijabetes melitus tip 1 i tip 2 u ambulantama primarne zdravstvene zaštite. U radu su analizirane socio-demografske, antropometrijske i biohemijske karakteristike pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti. **Rezultati :** U obradu su konačno bili uključeni podaci za 1037 ispitanika. Najveći procenat ispitanika su bili stariji od 65 godina (47,9%), u većem procentu žene (55,5%) nego muškarci (44,5%), penzioneri (65,3%), sa jednim izvorom mjesečnih prihoda (61,4%) u visini do 600 KM (63,2%), koji su bolesni kraće od 5 godina (42,5%). Preko polovine je bilo bez škole ili sa nepotpunom ili potpunom osnovnom školom. Neregulisan HbA1c je bio statistički značajno češće zabilježen nego regulisan (61,1% : 38,9%,  $\chi^2=4,874$ ,  $df=1$ ,  $p=0,027$ ). Polovina ispitanika je ocijenjena kao gojazna (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), a s abdominalnom gojaznosti je utvrđeno 75,6%. Povišene vrijednosti za ukupan holesterol su utvrđene kod 75,6%, nizak HDL kod 55,9%, povišen LDL u 86,0%, povišene trigliceridi kod 54,3%, albuminurija i proteinurija evidentirane su kod 59,7%, a povišene vrijednosti krvnog pritiska kod 88,61% ispitanika. Žene su imale statistički značajno više prosječne vrijednosti ukupnog holesterola, HDL holesterola i BMI nego muškarci, dok su muškarci imali statistički značajno više prosječne vrijednosti albumina i kreatinina u urinu. **Zaključak:** Oboljeli od DM tip 2 u RS u velikom procentu nisu postigli ciljne vrijednosti za glikemiju i lipidni status, u visokom procentu su gojazni i imaju mikroalbuminuriju. Rezultati su slični mnogim studijama zemalja u razvoju i dijelom razvijenih zemalja u kojima se pacijenti ne pridržavaju zdravstvenih preporuka koje su dobili od zdravstvenih stručnjaka.

**Ključne riječi:** dijabetes, socio-demografski, biohemijski i antropometrijski parametri

## Abstract

**Introduction and aim:** Diabetes is a group of metabolic diseases that are based on hyperglycemia, resulting from lack of insulin secretion, inadequate insulin action on the cells, or both of these disorders. The aim of our study was to determine the socio-demographic, anthropometric and biochemical characteristics of patients with type 2 diabetes in the Republic of Srpska.

**Method:** The study was conducted as a cross-sectional study in 2013/2014. year, and included 1,088 respondents, aged 18 years, who were randomly selected from the registers for diabetes mellitus type 1 and type 2 in primary health care. The article analyzes socio-demographic, anthropometric and biochemical characteristics of patients with type 2 diabetes.

**Results:** In the processing were finally included data for 1,037 respondents. Most respondents were older than 65 years (47.9%), a higher percentage women (55.5%) than men (44.5%), pensioners (65.3%), one source of monthly income (61, 4%) amounting to 600 KM (63.2%), who are ill less than 5 years (42.5%). Over half were without school or with incomplete or complete primary school. Unregulated HbA1c was statistically significantly more frequently reported than regulated (61.1%: 38.9%,  $\chi^2 = 4.874$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.027$ ). Half of the respondents assessed as obese (BMI  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>), but with abdominal obesity was found 75.6%. Elevated values of total cholesterol were found in 75.6%, low HDL in 55.9%, elevated LDL in 86.0%, elevated triglycerides in 54.3%, albuminuria and proteinuria were observed in 59.7%, and increased values of blood pressure in 88.61% of the respondents. Women had significantly higher average levels of total cholesterol, HDL cholesterol and BMI than men, while men had significantly higher average values of albumin and creatinine in urine.

**Conclusion:** Patients with type 2 DM in the RS in a large percentage did not meet targets for glycemic and lipid status, a high percentage are obese and have microalbuminuria. The results are similar to many studies in developing countries and part of the developed countries where patients do not comply medical recommendations they received from health professionals.

**Keywords:** diabetes, socio-demographic, biochemical and anthropometric parameters

## UVOD

Dijabetes je grupa metaboličkih bolesti u čijoj osnovi je hiperglikemija, nastala je usljed nedostataka u izlučivanja inzulina, neadekvatnog inzulinskog djelovanja na ćelije, ili obova poremećaja. Hronična hiperglikemija je povezana s dugoročnim posljedicama koje se manifestuju disfunkcijom raznih organa, a naročito očiju, bubrega, živaca, srca i krvnih sudova [1]. Dijabetes - šećerna bolest (lat. Diabetes mellitus) zahtijeva kontinuiranu medicinsku njegu sa multifaktorskim strategijama namijenjenim smanjenju rizika za nastanak hroničnih komplikacija [2]. Dijabetes je jedan od najvećih zdravstvenih problema 21. vijeka. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, WHO) navodi da je visok nivo glukoze u krvi treći od najvčešćih faktora rizika za preranu smrtnost, nakon visokog krvnog pritiska i upotrebe duvana [3].

Prema podacima IDF iz 2015. godini u svijetu je 415 miliona odraslih osoba (20-79 godina starosti) oboljelih od dijabetesa, 193 miliona oboljelih, ali ne dijagnostikovanih i 318 miliona sa poremećajem tolerancije glukoze. Ako se ne zaustavi ovaj rast broja oboljelih, predviđa se da će u 2040. godini biti 642 miliona oboljelih, što će povećati troškove zdravstvene zaštite za dva do tri puta više nego da su u pitanju osobe koje nisu oboljele od dijabetesa [4-11].

Uvođenjem pravilnih stilova života može se spriječiti ili odgoditi DMT2 i na taj način smanjiti ekonomsko opterećenje. Mnoge od interventnih mjera koje se koriste i pored toga što

su isplative i dovode do ušteda, čak i u zemljama u razvoju, još uvijek nisu u širokoj upotrebi [12-13].

Ciljevi liječenja dijabetesnih bolesnika i njihov plan realizacije su individualni. Pri tome treba imati u vidu određene zahtjeve pacijenta i u plan liječenja uključiti i druge faktore kao što su: starosna dob, aktivnosti vezane za školu/posao prema dnevnom rasporedu aktivnosti i uslovima rada, fizičku aktivnost, navike u ishrani, socio-ekonomsko stanje, kulturne faktore, komplikacije dijabetesa i njihovi zdravstveni prioriteti, kao i zainteresovanost za liječenje i samoliječenje od strane samog pacijenta [14].

Sposobnost pacijenta da i sam učestvuje u liječenju dijabetesa igra ključnu ulogu u upravljanju dijabetesom, s obzirom da većina oboljelih od dijabetesa više od 90% svoga vremena u toku dana mora da usmjereni na brigu o svojoj bolesti [15].

Termin "ne pridržavanje" ili "ne poštivanje" opisuje u kojoj mjeri pacijenti ne primjenjuju preporuke liječenja koje im daju oni koji im pružaju zdravstvenu zaštitu [16]. U pacijenta sa hroničnim bolestima kao što je dijabetes ne pridržavanje datih preporuka zastupljeno je i do 50% ili čak i više, a ne pridržavanje može biti namjerno ili nenamjerno, gdje se savjeti liječenja provode pogrešno ili se ne provode uopšte [16].

Međutim, pacijenti i zdravstveni radnici često ne prepoznaju da je uzrok lošeg ishoda zdravlja nastao zbog ne pridržavanja preporuka koje su dobili od zdravstvenih radnika [17,18]. Međutim, ne pridržavanje dobijenih preporuka može biti uzrokovano i bezbrojnim drugim razlozima, uključujući i finansijska ograničenja u vezi sa tretmanom, neželjene reakcije lijekova, teškoće u upravljanju kompleksnim načinom liječenja, neadekvatne zdravstvene pismenosti pacijenta i/ili nedostatka socijalne podrške [16, 19-22].

Unazad nekoliko decenija istraživanja su usmjerena na izučavanje faktora koji dovode do primjene uspješnih mehanizama vezanih za realizaciju datih preporuka. Jedan od njih je efekt socijalne podrške pacijentu [23].

Istraživanja Glasgow i Toobert su otkrila da je podrška porodice najjači i najveći pozitivan faktor koji pomaže u pridržavanju preporuka za liječenje dijabetesa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 [24]. Kod starijih pacijenata socijalna podrška porodice i prijatelja pomaže da ostanu aktivni u samoliječenju i njezi i kada su suočeni sa fizičkim, socijalnim i ekonomskim poteškoćama [19, 23-25].

## CILJ RADA

Utvrđiti socio-demografske i antropometrijske karakteristike, kao i kvalitet glikoregulacije kod oboljelih od dijabetesa tip 2 u Republici Srpskoj (RS).

Utvrđiti da li postoje razlike u odnosu na polnu zastupljenost, indeks tjelesne mase, lipidni statusa, nivo albumina i kreatinina u urinu i nivoe krvnog pritiska.

## UZORAK I METOD ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje predstavlja dio istraživanja provedenog tokom 2013/14. godine pod nazivom "Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj" na poduzorku od (n = 1037) ispitanika. Ciljnu populaciju su činili pacijenti iz Republike Srpske oboljeli od dijabetesa tip 2. Pacijenti su birani u ambulantom domova zdravlja: Banja Luka, Prijedor, Mrkonjć Grad, Laktaši, Gradiška, Teslić, Doboje, Zvornik, Foča, Istočno Sarajevo i Trebinje. Uslov za učešće u istraživanju je bio da su pacijenti registrovani u Populacionom registru za dijabetes Republike Srpske i u priručnim

registrima ambulantni porodične medicine, da imaju 18 i više godina starosti i da su poslednjih godinu dana boravili u Republici Srpskoj. Istraživanjem nisu obuhvaćene žene trudnice oboljele od gestacionog dijabetesa, pacijenti u psiho-fizičkom stanju koje otežava komunikaciju, kao i ispitanici koji nisu dali svoj pristanak da učestvuju u istraživanju. Učesnici u istraživanju svoj pristanak na učešće u istraživanju su verificovali svojim potpisom na posebno pripremljenom obrascu. Odobrenje za provođenje istraživanja dao je Etički odbor Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske.

Izbor ispitanika je vršen po metodu sistematskog (slučajnog) odabira ispitanika. Riječ je o dvoetaptom stratifikovanom kvota uzorku. 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 ispitanika iz priručnih registara timova porodične medicine, uz prethodno sortiranje po polu i starosnoj dobi. Iz svakog doma zdravlja izabrana su po dva punkta (jedan u urbanom i jedan u ruralnom području).

### Instrumenti istraživanja

U istraživanju su korištena dva specijalno konstruisana upitnika koji su poslužili, između ostalog, i za identifikaciju ispitanika i prikupljanje socio-demografskih podataka, kao i za evidentiranje parametara antropometrijskih mjerenja, laboratorijskih analiza, kliničkog pregleda i mjerenja krvnog pritiska.

### Laboratorijske analize

Laboratorijske analize su rađene u laboratorijima doma zdravlja u Banjoj Luci, Bijeljini i Foči na aparatu *Cobas Integra 400+*, firme *Roche Diagnostic*. Uzimanje uzoraka za laboratorijsku analizu, njihov transport, čuvanje, priprema i analiza je rađeno prema zahtjevima i uputstvu proizvođača aparata [26-28].

Sva oprema koja je korištena u laboratoriji prethodno je bila baždarena i kalibrisana, od zvanično ovlaštene ustanove. Kod svih učesnika u našoj studiji od laboratorijskih analiza vršena su mjerenja ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-holesterola i LDL-holesterola u serumu, HbA1c iz pune venske krvi i albumina i kreatinina u uzorku dnevnog urina. Procjena je vršena poredeći nalaze prema referentnim vrijednostima biohemijskih parametara koji su dati u zvaničnim preporukama: HbA1c <6,5%, ukupni holesterol < 5.0 mmol/L, HDL holesterol  $\geq 1,16$ ♂/1,30♀, LDL holesterol <2,6 mmol/L, triglicerid <1,7 mmol/L, albumin/kreatinin u urinu <30mg/g [29-31].

### Antropometrijska mjerenja

Od antropometrijskih mjerenja vršena su mjerenja tjelesne visine, tjelesne mase i obima struka. Sva oprema za mjerenje prethodno je baždarena. Mjerenje tjelesne visine (TV) u centimetrima (cm) je vršeno prenosnim visinomjerom „*Seca 206*“, koji omogućava mjerenje visine do 2,2 m (220,0 cm), sa mogućnošću očitavanja vrijednosti do najbližih 0,1 cm. Mjerenje tjelesne mase (TM) u kilogramima (kg) je vršeno prenosnom digitalnom vagom „*Seca 877*“ ili „*Gima*“ (do 100 grama tolerancije). Obim struka je mjereno namjenskim prenosnim aparatom „*Seca 201*“, namijenjenim za mjerenje obima sa neelastičnom trakom. Vrijednost je očitavana do najbližih vrijednosti od 0,1 cm. Na osnovu podataka dobijenih mjerenjem obima struka vršena je procjena centralnog tipa gojaznosti ( $\geq 102$ cm ♂/88 cm♀). Na osnovu dobijenih vrijednosti

tjelesne visine i tjelesne mase izračunat je indeks tjelesne mase (BMI) i izvršena procjena stanja uhranjenosti u skladu sa preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), gdje se gojaznost smatra kod BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup> [31-34].

### Mjerenje krvnog pritiska

Rađeno je pomoću aparata svingomanometra na živu. Procjena vrijednosti krvnog pritiska vršena je u skladu sa zvaničnim preporukama, preporučena normalna vrijednost krvnog pritiska je 120/80 mmHg, [35].

Nakon provedenog istraživanja na terenu i kompletiranja rezultata laboratorijskih analiza urađena je baza za unos podataka, potom i statistička analiza. 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  $\chi^2$  test, a p vrijednosti koje su manje od 0,05 se smatraju značajnim, a manje od 0,01 visoko značajnim.

### REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Uzorak je činilo 1037 ispitanika, muškaraca 461(44,5%) i 576(55,5%) žena, podjednako iz urbane i ruralne sredine, prosječnih godina starosti 64,0±10,58, sa najvećom učestalosti u grupi  $\geq 65$  godina 497(47,9%). Prosječan broj izvora mjesečnih prihoda je 2,77±3,24, a najučestaliji su ispitanici s jednim izvorom (61,4%), i najčešće su to penzioneri 657(65,3%). Najveći procenat ispitanika ima mjesečne prihode do 600 KM (63,2%). Prosječan broj članova domaćinstva je 5,72±1,84, a među njima je najviše onih koji imaju dva člana domaćinstva 419(40,6%) i žive u nekoj od bračnih zajednica 752(72,8%). Više od polovine ispitanika je neobrazovano ili nižeg stepena obrazovanja, među njima je bez škole 118(11,4%), a sa nepotpunom ili potpunom osnovnom školom 435(42,1%). U najvećem procentu su zastupljeni ispitanici čija bolest traje kraće od 5 godina 433(42,5%), tabela 1.

Tabela 1. Prikaz socio-ekonomskih i demografskih karakteristika oboljelih od dijabetesa tipa2 u RS

Karakteristike	
Uzorak; n(%)	1037(100,0)
Pol; n(%)	
♂	461(44,5)
♀	576(55,5)
Naselje gdje žive ipitanici; n (%)	
Urbano	518(49,9)
Ruralno	519(50,1)
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)
Broj izvora mjesečnih novčanih prihoda; X±SD	2,77±3,24
Broj izvora mjesečnih novčanih prihoda; n (%)	
Bez novčanih prihoda	29(3,0)
1 izvor prihoda	594(61,4)
2 izvora prihoda	294(30,4)
≥3 izvora prihoda	50(5,1)
Vrsta izvora novčanih prihoda; n (%)	
Plata u državnoj, privatnoj i samostalnoj djelatnosti	270(26,8)
Penzija	657(65,3)
Socijalna pomoć i drugi pomoćili su bez primanja	767(7,9)
Prosječni ukupni mjesečni novčani prihodi domaćinstva - KM; X±SD	585,66±555,33
Ukupni mjesečni novčani prihodi domaćinstva - KM; n (%)	
≤300	258(26,0)
300-600	369(37,2)
600-1000	208(20,9)
1000-1500	100(10,1)
≥1500	58(5,8)
Broj članova domaćinstva; X±SD	5,72±1,84
Broj članova domaćinstva; n (%)	
1 član domaćinstava	149(14,4)
2 član domaćinstava	419(40,6)
3 član domaćinstava	167(16,2)
≥4 članova domaćinstava	397(28,8)
Bračna status; n (%)	
U braku ili vanbračnoj zajednici	752(72,8)
Neoženjen/neudata, razveden/razvedena, udovac/udovica	281(27,2)
Obrazovanje; n (%)	
Bez škole	118(11,4)
Nepotpuna osnovna škola ili osnovna škola	435(42,1)

Srednja škola	371(35,9)
VŠS i VS, akademsko zvanje	110(10,6)
Dužina trajanja bolesti - godine; n(%)	
≤ 5	433(42,5)
6-10	275(25,2)
>10	310(32,3)

Preko tri petine ispitanika (61,1%) ima loše regulisane vrijednostiglikoziliranog hemoglobina (HbA1c ≥6,5%) što je u odnosu na one sa dobro regulisanim (HbA1c <6,5%) i statistički značajno ( $\chi^2=4,874$ , df=1, p=0,027) tabela 2.

Tabela 2. Distribucija ispitanika u odnosu na granične vrijednosti glikoziliranog hemoglobina

HbA1c%	N	%	df	$\chi^2$	p
<6,5%	402	38,9	1	$\chi^2=4,874$	<b>0,027</b>
≥6,5%	631	61,1			
Ukupno	1033	100,0			

Prosječne vrijednosti, kao i minimalne i maksimalne vrijednosti parametara: % glikoziliranog hemoglobina u krvi, ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceridi u serumu, kreatinin, albumin, albumin/kreatinin u urinu, kao i vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i indeksa tjelesne mase prikazane su u tabeli 3.

Tabela 3. Prosječne, minimalne i maksimalne vrijednosti biohemijskih parametara, indeksa tjelesne mase i krvnog pritiska

Parametri	N	X	Minimum	Maximum
HbA1c%	1037	7,35	4,00	14,50
Ukupni holesterola (mmol/L)	1036	5,82	2,51	11,13
HDL holesterol (mmol/L)	1034	1,33	0,28	6,62
LDL holesterola (mmol/L)	1033	3,86	0,76	8,74
Trigliceridi (mmol/L)	1036	2,18	0,37	17,40
Kreatinin u urinu	1031	0,12	0,01	1,04
Albumin u urinu	1031	13,08	0,30	181,50
Albumin/kreatinin u urinu	1030	160,81	0,79	8476,08
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1037	30,32	18,83	58,79
Sistolni krvni pritisak	1036	144,63	90	245
Dijastolni krvni pritisak	1036	85,14	50	140

Na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) polovina ispitanika je bila u kategoriji gojaznih osoba (≥30 kg/m<sup>2</sup>), a na osnovu obima struka gojazno je bilo 75,6% ispitanika (≥102cm ♂/88 cm ♀). Povišen ukupni holesterol (≥5 mmol/L) evidentiran je kod 75,6% ispitanika, dok je nizak nivo HDL holesterola (<1,15♂/1,29♀ mmol/L) prisutan kod 55,9% ispitanika, povišen LDL holesterol (≥2,60 mmol/L) zabilježen je u 86,0% ispitanika. Visoke vrijednosti triglicerida

( $\geq 1,70$ ) zabilježene su u 54,3% ispitanika. Albuminurija i proteinurija evidentirane su u 59,7% ispitanika (albumin/kreatinin u urinu  $\geq 30$ mg/g). Povišene vrijednosti krvnog pritiska ( $\geq 120/80$  mmHg) zabilježene su kod 88,61% ispitanika, tabela 4.

Tabela 4. Učestalost gojaznosti, poremećaja lipidnog statusa, mikroalbuminurije i hipertenzije

Indikatori	Granične vrijednosti	N	%
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<25	114	11,0
	25-30	403	38,9
	$\geq 30$	520	50,1
Obim struka (cm)	<94 cm ♂/80 cm ♀	77	7,5
	94-101 cm ♂/80-87 ♀	174	16,9
	$\geq 102$ cm ♂/88 cm ♀	777	75,6
Ukupni holesterola (mmol/L)	<5	284	27,4
	$\geq 5$	752	72,6
HDL holesterol (mmol/L)	<1,15 ♂/1,29 ♀	456	44,1
	$\geq 1,16$ ♂/1,30 ♀	578	55,9
LDL holesterola (mmol/L)	<2,60	145	14,0
	$\geq 2,60$	888	86,0
Trigliceridi (mmol/L)	<1,70	473	45,7
	$\geq 1,70$	563	54,3
Albumin/kreatinin (mg/g) u urinu	$\leq 29$	405	39,3
	30 - 300	506	49,1
	$\geq 300$	119	11,6
Krvni pritisak(mmHg)	$\geq 120/80$	918	88,61
	<120/80	118	11,39

Prosječna tjelesna visina muškaraca je 174,81 $\pm$ 7,99 cm, a žena 160,99 $\pm$ 6,65 cm. Prosječna tjelesna masa muškaraca je 91,00 $\pm$ 16,08 kg, a žena 79,99 $\pm$ 14,39. Obim struka u muškaraca je u prosjeku 104,69 $\pm$ 11,05, a u žena 101,83 $\pm$ 12,66. Prosječan indeks tjelesne mase u muškaraca je 29,68 $\pm$ 4,35 kg/m<sup>2</sup> dok je kod žena viši i iznosi 30,83 $\pm$ 5,05 kg/m<sup>2</sup>, što je zabilježeno i kao statistički visoko značajna razlika među polovima u odnosu na indeks tjelesne mase (t test = -3,932; p = 0,000), tabela 5.

Tabela 5. Antropometrijske karakteristike ispitanika, poređenje prema polu

Antropometrijske karakteristike	Pol				df	t	p
	♂		♀				
	N	X,SD	N	X,SD			
TV (cm)	461	174,81 $\pm$ 7,99	576	160,99 $\pm$ 6,65			
TM (kg)	461	91,00 $\pm$ 16,08	576	79,99 $\pm$ 14,39			
OS (cm)	458	104,69 $\pm$ 11,05	570	101,83 $\pm$ 12,66			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	461	29,68 $\pm$ 4,35	576	30,83 $\pm$ 5,05	1029,336	-3,932	0,000

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su prosječne vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) niže kod muškaraca 7,27 $\pm$ 1,62% nego kod žena 7,41 $\pm$ 1,69, ali nije utvrđena statistički značajna razlika među polovima. Nije zabilježena statistički značajna razlika među polovima ni u prosječnim vrijednostima LDL holesterola, triglicerida, albumin/kreatinin u urinu, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Statistički značajne razlike su zabilježene među polovima u nivou ukupnog holesterola, gdje su prosječne vrijednosti u serumu niže kod muškaraca (5,68 $\pm$ 1,28 mmol/L), nego kod žena (5,93 $\pm$ ,23), što je i statistički visoko značajna razlika (p = 0,001). Prosječne vrijednosti HDL holesterola u serumu značajno su niže kod muškaraca (1,26 $\pm$ 0,44 mmol/L), nego kod žena (1,4 $\pm$ 0,39 mmol/L), što je i statistički visoko značajna razlika (p = 0,000). Kod muškaraca su značajno više prosječne vrijednosti kreatinina u urinu (0,14 $\pm$ 0,09 g), nego kod žena (0,10 $\pm$ 0,06), što je i statistički visoko značajna razlika (p = 0,000), kao i albumina u urinu, kod muškaraca su više prosječne vrijednosti (14,56 $\pm$ 21,65 mg), nego kod žena (162,20 $\pm$ 338,63 mg), što je i statistički značajna razlika (p = 0,036), tabela 6.

Tabela 6. Poređenje srednjih vrijednosti biohemijskih parametara i krvnog pritiska u odnosu na pol

Biohemijski parametri i krvni pritisak	Pol				df	t	p
	♂		♀				
	N	X,SD	N	X,SD			
HbA1c%	460	7,27 $\pm$ 1,62	574	7,41 $\pm$ 1,69	1032	-1,355	0,176
Ukupni holesterol mmol/L	461	5,68 $\pm$ 1,28	575	5,93 $\pm$ ,23	1034	-3,184	0,001
HDL holesterol mmol/L	460	1,26 $\pm$ 0,44	574	1,4 $\pm$ 0,39	1032	-5,240	0,000
LDL holesterol mmol/L	459	3,78 $\pm$ 1,18	574	3,92 $\pm$ 1,17	1031	-1,781	0,075
Trigliceridi mmol/L	461	2,19 $\pm$ 1,71	575	2,18 $\pm$ 1,39	1034	0,087	0,931
Kreatinin u urinu g	459	0,14 $\pm$ 0,09	572	0,10 $\pm$ 0,06	810,42	7,192	0,000
Albumin u urinu mg	459	14,56 $\pm$ 21,65	572	11,89 $\pm$ 18,39	899,90	2,101	0,036
Albumin/kreatinin mg/g	459	159,09 $\pm$ 537,04	571	162,20 $\pm$ 338,63	1028	-0,113	0,910
Sistolni pritisak mmHg	459	143,63 $\pm$ 20,21	570	145,26 $\pm$ 18,40	1027	-1,347	0,178
Dijastolni pritisak mmHg	459	85,46 $\pm$ 9,99	570	84,78 $\pm$ 9,32	1027	1,129	0,259

## DISKUSIJA

U našem istraživanju zabilježeno je da je u ukupnom uzorku (n= 1037) više žena (55,5%), nego muškaraca (44,5). Prosječne godine starosti žena su nešto više (65,0±9,38), nego kod muškaraca (63,0±9,84), a ispitanici su u najvećem procentu zastupljeni u grupi od 65 i više godina (47,9%). Više od polovine ispitanika je nižeg stepena obrazovanja. Najviše ispitanika ima samo jedan izvor mjesečnih prihoda (61,4%), najčešće je to penzija (65,3%). U najvećem procentu (63%) imaju mjesečne prihode do 600 KM. U najvećem procentu ispitanici imaju dva člana domaćinstva (40,6%), a 72,8% živi u bračnoj ili vanbračnoj zajednici. U najvećem procentu su ispitanici kod kojih dijabetes traje 5 godina (42,5%). Mnoga istraživanja su pokazala da je socijalna podrška vrlo bitna u procesu upravljanja dijabetesom i da ima uticaj i na samo preživljavanje pacijenta. U američkom istraživanju [36] provedenom na uzorku od 1382 ispitanika, oboljelih od dijabetes tip dva, prosječnih godina starosti 75,4 ±5,3 se pokazalo da socijalna podrška je snažno povezana sa preživljavanje dijabetesnih bolesnika, i samim tim čini ovaj faktor, kao posredni, veoma bitnim za fizičko i mentalno zdravstveno stanje oboljelih. U istraživanju provedenom u Kini na slučajnom uzorku od 1524 ispitanika oboljela od dijabetes tip 2 evidentirana je približno ista zastupljenost ispitanika u odnosu na pol i prosječne godine starosti kao u našem uzorku [37]. U istraživanju [38] provedenom u sedam država izabranih metodom slučajnog uzorka (Kolumbija, Engleska, Meksiko i Sjedinjene Američke Države (SAD), Islamska Republika Iran, Tajland, Škotska i Meksiko) u cilju kontrole upravljanja dijabetesom, pri čemu je urađena kontrola glukoze u krvi, lipidnog statusa i krvnog pritiska, a kao granična vrijednost za HbA1c je određena vrijednost  $\geq 6,5\%$ , došlo se do saznanja da je učestalost dijabetesa tip 2 veća među muškarcima u Kolumbiji, Meksiku, Engleskoj i SAD, odnosno ženama u Islamskoj republici Iranu, Škotskoj i Tajlandu. U istraživanju se pokazalo da su razvijenije zemlje bolje snabdijevale pacijente lijekovima, ali ih nisu pacijenti koristili u skladu sa preporukama. Najbolje regulisane ciljne vrijednosti za krvni pritisak kod oboljelih od dijabetesa su postignute kod ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama (38% muškaraca i 25% žena), dok je u svim drugim državama obuhvaćenim istraživanjem manje od 15% ispitanika sa dijabetesom postiglo ciljne vrijednosti za krvni pritisak [38].

Prevalencija hiperholesterolemije među pojedincima s dijabetesom je slična u navedenim državama, i ona je bila iznad 55% u svim, osim u Meksiku, gdje je bila oko 35% [38].

Efikasno upravljanje u navedenom istraživanju je definisano u smislu proporcije pojedinaca s dijabetesom koji su liječeni i koji su ispunili ciljeve liječenja za glukozu u krvi, krvni pritisak i serumski kolesterol, pri čemu se pokazalo da je samo mali procenat osoba sa dijabetesom ostvario ciljeve liječenja za sva tri uslova. U okviru navedene studije SAD su imale najviši procenat efikasnog liječenja (u 13% muškaraca i 6% za žene). Neefikasno liječenje je ocijenjena u smislu procenta pojedinaca koji su dobili potrebnu terapiju, ali nisu postigli postavljene ciljeve liječenja [38]. U većini zemalja iz studije, lični dohodak, bogatstvo i obrazovanje nisu značajno povezani sa procentom onih pacijenta kod kojih je bolest dijagnostikovana, liječena i kontrolisana. Ovo je ohrabrujući nalaz, pogotovo s obzirom na veliku socio-ekonomsku nejednakost koja se može vidjeti u mnogim zdravstvenim ishodima [38]. Međutim, istraživanje provedeno u Tajlandu je pokazalo da su niska lična primanja i nizak nivo obrazovanja značajno povezani sa nižim procentom na vrijeme dijagnostikovanog dijabetesa i njegovog efikasnog liječenja, kao i sa dijagnostikovanjem i liječenjem arterijske hipertenzije i hiperholesterolemije [39].

U našem istraživanju 61,1% ispitanika sa dijagnostikovanim dijabetesom tip 2 je imalo glikozilirani hemoglobin jednak ili veći od 6,5%, što nam govori o loše regulisanom šećeru u krvi kod značajnog broja ispitanika.

U rezultatima drugih autora uočena je slična prevalencija glikoziliranog hemoglobina kao u našem istraživanju [40,41,42, 44, 45]. U prospektivnoj američkoj studiji koja je provedena na uzorku od 121 dijabetesnog pacijenta u cilju kontrole nivoa glikemije, prevalencija dobro regulisanog glikoziliranog hemoglobina ( $< 6,5\%$ ) se kretala od 24,0% - 35,6% [40]. U studiji provedenoj u Seulu (Južna Koreja) 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 [41]. U istraživanju *Lopez* i saradnika, u studiji presjeka provedenoj u devet zemalja Latinske Amerike: Argentina, Braazil, Čile, Kostarika, Ekvador, Gvatemala Meksiko, Peru i Venecuela, na uzorku od 3592 pacijenta oboljelih od dijabetesa tip 2, dobro regulisan HbA1c utvrđen je kod 30% ispitanika [42].

U studiji provedenoj u Domu zdravlja Rekovac u Srbiji, u uzorku od 55 ispitanika prijavljenih u registar oboljelih od dijabetesa tipa 2, izabranih metodom slučajnog uzorka, tek kod svakog desetog ispitanika (10,9%) je utvrđen dobro regulisan HbA1c [43].

Prema Izvještaju HZJZ za 2016. u Nacionalnom registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab u Hrvatskoj u 2015. godini je među prijavljenim pacijentima bilo samo 26,78% pacijenta oboljelih od dijabetesa tipa 2 sa HbA1c  $< 6,5\%$  [44]. Slični rezultati su evidentirani i u istraživanju *Gavrana i sar*, u ambulantom porodичne medicine u Zenici, pri čemu je utvrđeno da je u uzorku od 853 pacijenta oboljela od dijabetesa tipa 2 samo u 37,3% njih postignut nivo HbA1c  $\leq 6,5\%$  [45].

U našem istraživanju evidentirano je 50,1% ispitanika u kategoriji gojaznih sa indeksom tjelesne mase  $\geq 30\text{kg/m}^2$ . Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase kod žena je u kategoriji gojaznih  $\geq 30\text{kg/m}^2$  dok je kod muškaraca u kategoriji predgojaznih, i zabilježena je visoko statistički značajna razlika prosječnih vrijednosti među polovima ( $p=0,000$ ). Abdominalna gojaznost je evidentirana kod 76,5% ispitanika. U istraživanju provedenom u Indiji među bogatim ispitanicima oboljelim od dijabetesa (n =819) evidentirana je prosječna vrijednost BMI od 28,7±0,3, sa većom prosječnom vrijednosti kod žena nego kod muškaraca. Prevalencija BMI  $> 25\text{kg/m}^2$  zabilježena je kod tri četvrtine ispitanika, sa većim procentom među ženama nego muškarcima. Adominalna gojaznost je evidentirana kod 89,0% ispitanika. Među ispitanicima 41,8% ispitanika je imalo lošu glikemiju, 63,2% hipertenziju ( $>140/90$ ), a 74,5% je imalo poremećaj lipida u serumu [46].

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 dijabetesa tip 2 urađena je analiza medicinske dokumentacije u cilju kontrole liječenja vrijednosti glikoziliranog hemoglobina, lipidnog stausa i drugih parametara bitnih za razvoj komplikacija dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja [47]. 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 (nivo HbA1c, krvni pritisak i LDL holesterola). Značajna odstupanja su identifikovana između zemalja. U ukupnom uzorku, pacijenti su imali veće šanse da postignu ciljne vrijednosti za sva tri parametra (HbA1c, krvni pritisak, LDL holesterol) 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 [47].

## ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da i pored toga što se radi o oboljelim od dijabetesa (evidentirani u registrima) kojima je u skladu sa smjernicama pružena adekvatna zdravstvena pomoć i date preporuke za upravljanje dijabetesom, kod velikog procenta oboljelih nisu postignute ciljne vrijednosti glikoziliranog hemoglobina, lipidnog statusa, BMI-ja i krvnog pritiska, niti su zabilježene vrijednosti za mikroalbuminuriju ispod kritičnog nivoa. Sve navedeno nas usmjerava na zaključak da je u pitanju nedisciplinivano, rizično ponašanje oboljelih od dijabetesa, što može biti uslovljeno nizom različitih nepromjenjivih i promjenjivih faktora. Među faktorima su svakako oni koji su prisutni kod većeg procenta naših ispitanika: niži stepen obrazovanja, penzioneri, starija životna dob, niski mjesečni prihodi, odnosno lošije imovinsko stanje. Kako je većina ispitanika iz porodica u kojoj živi dva ili više članova, kao i u bračnim ili vanbračnim zajednicama, potrebno je razmotriti mogućnosti da se aktivnosti usmjere prema obuci članova njihovih domaćinstva koji bi se aktivno uključili u realizaciju zdravstvenih preporuka za upravljanje dijabetesom. Mnoga istraživanja su pokazala da aktivnosti usmjerene na bolju socijalnu pomoć, a naročito 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 sa dijabetesom.

## LITERATURA

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016, *Diabetes Care* Volume 39, Supplement 1, January 2016
- [3] World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
- [4] IDF Diabetes atlas, 2015.
- [5] Köster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany—the CoDiM Study. *Diabetologia* 2006;49:1498–504. doi:10.1007/s00125-006-0277-5.
- [6] American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36:1033–46. doi:10.2337/dc12-2625.
- [7] Yang W, Zhao W, Xiao J, Li R, Zhang P, Kissimova-Skarbek K, et al. Medical Care and Payment for Diabetes in China: Enormous Threat and Great Opportunity. *PLoS ONE* 2012;7:e39513. doi:10.1371/journal.pone.0039513.
- [8] Huber CA, Schwenkglenks M, Rapold R, Reich O. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: an analysis of health care claims data, 2006 and 2011. *BMC Endocr Disord* 2014;14:44. doi:10.1186/1472-6823-14-44.
- [9] Kissimova-Skarbek K, Pach D, Płaczekiewicz E, Szurkowska M, Szybiński Z. [Evaluation of the burden of diabetes in Poland]. *Pol Arch Med Wewn, etrznej* 2001;106:867–73.
- [10] Chatterjee S, Riewpaiboon A, Piyathakit P, Riewpaiboon W, Boupaijit K, Panpuwong N, et al. Cost of diabetes and its complications in Thailand: a complete picture of economic burden. *Health Soc Care Community* 2011;19:289–98. doi:10.1111/j.1365-2524.2010.00981.x.
- [11] Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing: 2011).

- [12] Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723–30. doi:10.2337/dc11-1468 36-37
- [13] Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, Mary S, Ping Z. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians: within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care* 2007;30:2548–52. doi:10.2337/dc07-0150.
- [14] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016: Summary of Revisions *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S13–S22 | DOI: 10.2337/dc16-S005
- [15] Rintala TM, Jaatinen P, Paavilainen E, Astedt-Kurki P. Interrelation between adult persons with diabetes and their family: a systematic review of the literature. *J Fam Nurs*. 2013;19:3–21.
- [16] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42:200–209.
- [17] DiMatteo MR, Miller TA. Treatment adherence in adolescence. In: O'Donohue WT, Benuto LT, Tolle LW, editors. *Handbook of Adolescent Health Psychology*. New York, NY: Springer; 2013.
- [18] DiMatteo MR, Haskard-Zolnierok KB, Martin LR. Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice. *Health Psychol Rev*. 2012;6:74–91.
- [19] DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol*. 2004;23:207–218.
- [20] Aljaseem LI, Peyrot M, Wissow L, Rubin RR. The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2001;27:393–404.
- [21] Fortmann AL, Gallo LC, Philis-Tsimikas A. Glycemic control among Latinos with type 2 diabetes: the role of social-environmental support resources. *Health Psychol*. 2011;30:251–258.
- [22] Cohen J, Christensen K, Feldmen L. Disease management and medication compliance. *Popul Health Manag*. 2012;15:20–28.
- [23] Nicklett E, Liang J. Diabetes-related support, regimen adherence, and health decline among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2009;65B:390–399.
- [24] Glasgow RE, Toobert DJ. Social environment and regimen adherence among type II diabetes patients. *Diabetes Care*. 1988;11:377–386.
- [25] Zhang X, Norris S, Gregg EW, Beckles G. Social support and mortality among older persons with diabetes. *Diabetes Educ*. 2007;33: 273–281.
- [26] Cholesterol Gen. 2, Roche Diagnostics, 2008,
- [27] LDL-cholesterol Gen. 3 Roche Diagnostics, Cobas Lipid Panel PST, 2014.
- [28] Products and Solutions 2016 Roche Diagnostics).
- [29] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care*. 2016;39(suppl 1):S1-S106.
- [30] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S60–S71
- [31] American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S39–S46
- [32] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research* Vol. 6 Suppl. 2 September 1998.

- [33] Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation*. 2012;125(9):1157-1170. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453.
- [34] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO technical Report Series 894. Geneva: WHO 2000.
- [35] WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implication for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 157-163.
- [36] Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230 August 2004.
- [37] Zhang X, Norris S, Gregg EW, Beckles G. Social support and mortality among older persons with diabetes. *Diabetes Educ*. 2007;33:273–281.
- [38] Liu et al., Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, 8:62
- [39] Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, 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
- [40] Khonputsap P, Veerman JL, Vos ET, Aekplakorn W, Bertram M, Abbott-Klafter J, et al. Joint prevalence and control of hypercholesterolemia and hypertension in Thailand: third National Health Examination Survey. *Asia Pac J Public Health* Epub 2010 Aug 3.
- [41] Shaya, F. T., Yan, X., Lin, P.-J., Simoni-Wastila, L., Bron, M., Baran, R. and Donner, T. W. (2010), US Trends in Glycemic Control, Treatment, and Comorbidity Burden in Patients With Diabetes. *The Journal of Clinical Hypertension*, 12: 826–832
- [42] 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
- [43] 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.
- [44] Vranić D, Kocić S, Arsić D. Diabetes mellitus tip 2 i stepen glikoregulacije, u opštini Rekovac. *PONS Med J* 2012; 54–61.
- [45] Poljičanin T, Kolarić v. Izvještaj za 2016. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zagreb, 2016
- [46] Gavran L, Brkić S, Batić-Vujanović O, Sivić S. Unapređenje nivoa kontrole HbA1c upotrebom Vodiča za dijabetes melitus tipa 2 od strane timova obiteljske medicine u Zenici (Bosna i Hercegovina). *Medicinski Glasnik*, Volumen 8, No. 2, August 2011; St.255.
- [47] Nagpal J, Bhartia A. Quality of Diabetes care in the Middle-and High-Income Group Populace The Delhi Diabetes Community (DEDICOM) survey. *Diabetes care* 29 (11), 2341-2348
- [48] 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.

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

### RESIDUAL EFFECTS OF SHORT-TERM INTENSIFIED INSULIN THERAPY ON SECRETORY CAPACITY OF BETA - CELLS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND SECONDARY FAILURE OF ORAL THERAPY

A. Grbić<sup>1</sup>, M. Brkić<sup>2</sup>, S. Savić<sup>3</sup>

1 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

2 ZU Talmma medic Banja Luka, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3 JZU Dom zdravlja Banja Luka, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Uvod. Sekundarni neuspjeh (SN) oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna. Cilj rada je da se ispituju rezidualni efekti kratkotrajne intenzivirane insulinske terapije na sekretornu sposobnost beta ćelija endokrinog pankreasa i insulinsku rezistenciju. Materijal i metode. U istraživanje je selektovano 77 pacijenata oboljelih od tipa 2 dijabetesa sa potvrđenim SN oralne terapije, koji su tri mjeseca tretirani intenziviranom konvencionalnom monoinsulinskom terapijom (tzv. „bazal-bolus“ režim). Nakon prve faze i procjene akutnih efekata insulinske terapije, ispitanici su tri mjeseca tretirani oralnim antihyperglikemicima (OAD), nakon čega su procijenjivani rezidualni efekti insulinske terapije. Svim ispitanicima su prije i tri mjeseca nakon terapijskog režima insulinom, rađeni parametri glikoregulacije: glikemija našte, postprandijalno i cjelodnevni profil dok su parametri insulinosekretorne funkcije procijenjeni kroz C-peptid i insulinemiju. Rezultati istraživanja pokazuju poboljšanje glikoregulacije i parametara insulinosekretorne funkcije u odnosu na period kada je konstatovan SN oralne terapije (akutni efekti) ali i izvjesno pogoršanje u odnosu na period neposredno nakon korišćenje insulinske terapije (rezidualni efekti). Dobijeni su sledeći rezultati: Glikemija našte: 9,5 vs 6,1 vs 7,3 p<0,001, postprandijalna: 11,6 vs 6,9 vs 8,6 p<0,001, dnevni profil glikemija tokom samokontrole: 10,3 vs 7,3 vs 8,4 p<0,001. Insulinemija: 11,46 vs 9,17 vs 9,86, p<0,001, C-peptid: 1,23 vs 1,67 vs 1,53, p<0,01. Zaključak: Kratkotrajna insulinska terapija dovodi do poboljšanja glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije. Ponovno uvođenje OAD uslovljava lagano pogoršanje glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije, ali su ipak svi posmatrani parametri metaboličkog statusa u prosjeku značajno bolji u odnosu na preinsulinski period. Ključne riječi: sekundarni neuspjeh, diabetes mellitus tip 2, C-peptid, insulin.



## ABSTRACT

**Introduction:** Secondary therapeutic failure(SF) of oral therapy in diabetes mellitus type 2 (DM 2) is defined as absence of favourable response to the oral therapy that was effective previously. The aim of the work was to investigate the residual effects of the short - term insulin therapy on the secretory ability of endocrine pancreatic beta cells and the insulin resistance. **Materials and Methods:** 77 patients with diabetes mellitus type 2 (DM 2) who were diagnosed with SF in oral therapy were selected for study and they were treated with intensive insulin therapy (so called basal-bolus regimen) in the duration of three months. After the first phase of the research and evaluation of acute effects of insulin therapy, all patients were treated for three months with oral antihyperglycemic drugs (OAD) and after that therapeutic period, the residual effects of insulin therapy were estimated. Three months prior to insulin therapy and then three months afterwards, the patients involved were tested on: fasting plasma glucose, 2h postprandial glucose, and self-monitoring of blood glucose (SMBG), while the insulin secretory function was estimated based on the C- peptide and insulinemia. **Main results:** Results of the study show the improvement in glycoregulation and insulin secretory function in comparison with the period when SF was diagnosed (the acute effects) but also mild deterioration in comparison with the period immediately after the insulin therapy (the residual effects). We had the following results: fasting plasma glucose: 9,5 vs 6,1 vs 7,3,  $p < 0,001$ , 2h postprandial glucose: 11,6 vs 6,9 vs 8,6  $p < 0,001$ , self-monitoring of blood glucose: 10,3 vs 7,3 vs 8,4, insulinemia: 15,46 vs 9,17 vs 9,86,  $p < 0,001$ , C-peptide: 1,23 vs 1,67 vs 1,53,  $p < 0,01$ . **Conclusion:** The short – term insulin therapy in patients with DM2 and SF results in an improvement of glycoregulation and insulin secretory function. The re- inclusion of OAD causes mild deterioration in glycemic control and insulin secretory function. However, all tested parameters were on average significantly better compared to the period before insulin therapy. **Key words:** secondary failure, diabetes mellitus, C-peptide, insulin.

## UVOD

Sekundarni neuspjeh oralne terapije se definiše kao izostanak povoljnog reagovanja na oralnu terapiju koja je u prethodnom periodu bolesti bila efikasna (1). Iako patogeneza SN nije u potpunosti rasvijetljena, uticaj glukozotoksičnog djelovanja na nastanak SN oralne terapije je nesumnjiv (2),(3). Momenat ispoljavanja sekundarnog terapijskog neuspjeha kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, ukoliko nije udružen sa evidentno prisutnim kriterijumima za primjenu insulinske terapije, predstavlja kritičnu tačku terapijske dileme (4). Uvođenje insulina, po režimu kombinovane ili monoinsulinske terapije, je uglavnom najčešće primjenjivan terapijski postupak (5),(6). Dilema se odnosi na pacijente kod kojih ne postoje jasni klinički i biohemijski dokazi o značajnom insulinskom deficitu. Upravo zbog toga, pojavio se povećan interes za primjenu kratkotrajne insulinske terapije sa osnovnim ciljem uklanjanja glukozne toksičnosti kod ovih pacijenata. Edmond i sar. u svom istraživanju navode da je intenzivirana insulinska terapija u trajanju od samo 2-3 nedjelje, bila dovoljna da se u 90% pacijenata postigne euglikemija, uz poboljšanje beta- ćelijske funkcije i umanjenje insulinske rezistencije (7). Slične rezultate navode i Chen i sar.(8) koji su evaluirali efekte kratkotrajne insulinske terapije na beta – ćelijsku funkciju

i insulinsku senzitivnost, pokazujući značajno poboljšanje praćenih parametara ali i održavanje dugoročnih efekata kratkotrajne insulinske terapije na glikemijsku kontrolu i u postinsulinskom periodu. Djelimična reverzibilnost osnovnih defekata u lučenju i djelovanju insulina, u uslovima korigovane glikemije, predstavlja patofiziološku osnovu primjene kratkotrajne insulinske terapije u pacijenata sa DM2 i ispoljenim SN oralne terapije. Shodno tome, cilj istraživanja predstavlja ispitivanje rezidualnih efekata kratkotrajne konvencionalne intenzivirane insulinske terapije na sekretornu sposobnost beta ćelija endokrinog pankreasa i glikoregulaciju.

## CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se ispituju rezidualni efekti kratkotrajne intenzivirane insulinske terapije na glikoregulaciju i sekretornu sposobnost beta ćelija pankreasa.

## 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 dok je insulinosekretorna funkcija procjenjivana na osnovu parametara insulinosekretorne funkcije. 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: glikemiju našte, C-peptid i insulin. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index, BMI) za procjenu stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli:  $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / \text{kvadrat tjelesne visine u metrima} (kg/m^2)$ . Glikemija je određivana metodom heksokinaze, referentne vrijednosti ove metode su 4,1-5,9 mmol/l. Insulin je određivan ECLIA metodom (elektrohemioluminiscencijom), na aparatu COBAS E411, Roche proizvođača, referentne vrijednosti 2,6-24,9 mU/ml. C-peptid je određivan ECLIA metodom (elektrohemioluminiscencijom), referentne vrijednosti 1,1-4,4 ng/ml.

Ispitanici su tokom prve faze istraživanja, u trajanju od tri mjeseca, tretirani intenziviranom konvencionalnom insulinskom terapijom (tzv. “bazal-bolus” režim), nakon čega su procijenjeni akutni efekti terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju. Tokom druge faze istraživanja, takođe u trajanju od tri mjeseca a koja predstavlja procjenu rezidualnih efekata

kratkotrajne insulinske terapije na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju, ispitanici su ponovo koristili OAD iz perioda prije insulinske terapije. Vrijednosti svih ispitivanih parametara u ovoj fazi upoređivani su u odnosu na vrijednosti parametara prije uvođenja insulinske terapije. Početna doza prandijalnog insulina (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.

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

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 77 pacijenta sa tipom 2 dijabetesa i sekundarnim neuspjehom oralne terapije. Prosječna starost ispitanika je iznosila 57,1±1,7. Od ukupnog broja pacijenata 37 je muškog pola a 40 ženskog. Prosječna dužina trajanja dijabetesa do momenta ispoljavanja SN oralne terapije je 7,8±2,1. Prosječan ITM je iznosio 22,9 ±1,2. Prosječna vrijednost jutarnje glikemije u svih ispitanika je iznosila 9,5±0,8, postprandijalne glikemije 11,6±1,5, postprandijalna 11,6±1,5, dok je cjelodnevni profil glikemija u prosjeku iznosio 10,3 ±1,3 (Tabela 1).

Tabela 1. Bazalne karakteristike ispitanika

Parametar	Pol	Starost	Trajanje dijabetesa (godine)	Indeks tjelesne mase (BMI)(kg/m <sup>2</sup> )	Glikemija našte (mmol/l)	Postprandijalna glikemija (mmol/l)	Dnevni profil glikemija (mmol/l)
Muški	30	57,1±1,7	7,8±2,1	22,9±1,2	9,5±0,8	11,6±1,5	10,3±1,3
Ženski	47						

Rezultati prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija(X±SD);Prag značajnosti p<0,05; -TT- tjelesna težina, monoinsulinska intenzivirana insulinska terapija; dužina bolovanja;ITM- indeks tjelesne mase; glikemija našte;postprandijalna glikemija; cjelodnevni profil glikemija;HbA1c-hemoglobin A1c.

## Glikoregulacija

Sedamdeset sedam ispitanika, koji su prethodno bili tretirani intenziviranom insulinskom terapijom, vraćeni su na terapiju peroralnim antidijabeticima, koje su koristili prije započinjanja studije. Prosječna vrijednost jutarnje glikemije u ovoj grupi pacijenata prije primjene intenzivirane insulinske terapije je iznosila 9,5±0,8. Tri mjeseca nakon primjene insulinoterapije srednja vrijednost glikemije je bila 6,1±0,2 dok je tri mjeseca od ponovnog uvođenja oralne terapije ona iznosila 7,3±0,7 (Tabela 2).

Tabela 2. Parametri glikoregulacije u toku svih faza ispitivanja

Parametar gr. A	Prije insulinske terapije (1)	3mjeseca nakon ins.th (2)	3 mjeseca nakon isključenja ins. th.(3)
Glikemija našte (mmol/l)	9,5±0,8	6,1±0,2	7,3±0,7
Postprandijalna glikemija (mmol/l)	11,6±1,5	6,9±0,5	8,6±0,9
Dnevni profil glikemije (mmol/l)	10,3±1,3	7,3±0,3	8,4±0,7

Rezultati prikazani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija(X±SD);Prag značajnosti p<0,05;Ispitanici normalna TT- tjelesna težina, monoinsulinska intenzivirana insulinska terapijaglikemija našte;postprandijalna glikemija; cjelodnevni profil glikemija;

Slična kretanja kao i glikemija našte, pokazivala je i srednja vrijednost postprandijalne glikemije, kao srednja vrijednost cjelodnevnog glikemije (Tabela 2). Uvidom u dobijene vrijednosti praćenih parametara glikoregulacije se može zaključiti da postoji značajno poboljšanje glikoregulacije u odnosu na period kada je konstatovan SN oralne terapije ali i da postoji izvjesno pogoršanje u odnosu na period tri mjeseca nakon korištenja insulinske monoterapijepo režimu intenzivirane insulinske terapije.

## Insulinosekretorna funkcija

Tri mjeseca nakon ponovnog uvođenja oralne terapije određivan je nivo bazalnih parametara insulinosekretorne funkcije u ispitivanih pacijenata (Tabela 3).Srednja vrijednost bazalne insulinemije u ovoj grupi ispitanika prije primjene insulinske terapije iznosi 15,46±1,35, tri mjeseca nakon insulinske terapije 9,17±0,76 dok je u „postinsulinkom“ periodu ova vrijednost 9,86±0,93. Posmatranjem C-peptida u istom vremenu vidi se da je prosječna vrijednost ovog parametra prije primjene insulinske terapije 1,23±0,14, neposredno nakon perioda primjene insulina 1,67±0,19 dok je nakon tri mjeseca ponovnog korištenja oralne antidijabetesne terapije ova vrijednost iznosila 1,53±0,17.

Tabela 3. Bazalne vrijednosti parametara insulinosekretorne funkcije

Parametar	Prije insulinske th.(1)	3 mjeseca poslije ins.th (2)	3 mjeseca nakon isključenja ins. th.(3)
Insulinemija (mU/l)	15,46±1,35	9,17±0,76	9,86±0,93
C-peptid (ug/ml)	1,23±0,14	1,67±0,19	1,53±0,17

Poređenjem bazalnih vrijednosti parametara insulinosekretorne funkcije u sva tri vremena posmatranja može se uočiti da su bazalne vrijednosti insulina u periodu neposredno nakon korištenja insulinske terapije pokazivale pad vrijednosti u odnosu na period prije insulinoterapije. Međutim, u postinsulinskom periodu se bilježi porast u odnosu na period neposredno nakon insulinske terapije ali ovaj porast nije na nivou statističke značajnosti (Tabela 3).

Bazalni C-peptid je pokazao značajan porast nakon perioda insulinske terapije u odnosu na bazne vrijednosti prije insulinske terapije dok je u postinsulinskom periodu došlo do pada vrijednost C-peptida ali je ova vrijednost statistički značajno viša u odnosu na period prije insulinske terapije ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

## DISKUSIJA

Istraživanja pokazuju da normalizacija glikemije bilo kojom terapijskom metodom može rezultirati oporavkom beta ćelijske funkcije i umanjnjem stepena insulinorezistencije, što je pokazano i u našem istraživanju (12),(13). Još davne 1984. Andrews WJ i sar. prikazuju rezultate ispitivanja 13 gojaznih tip 2 dijabetičkih pacijenata u kojih je jednomjesečna intenzivirana insulinska terapija dovela do poboljšanja insulinske sekrecije (do 2,5 puta) i insulinskog djelovanja (14). Campos u svom istraživanju stavlja naglasak na negativne efekte hroničnog izlaganja beta-ćelija visokim koncentracijama koncentrovane glukoze, koje oštećuje insulinski odgovor i povećava otpornost na djelovanje 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).

Pod pojmom rezidualni efekti podrazumijevaju se zaostali efekti na glikoregulaciju i insulinosekretornu funkciju nakon ponovnog uvođenja oralne terapije. Dakle, nakon tromjesečne intenzivirane konvencionalne insulinske terapije ispitivali smo njene rezidualne efekte u periodu od tri mjeseca nakon njenog ukidanja. Cilj nam je bio da procijenimo da li takav kratkotrajani režim terapije može biti alternativa trajnoj insulinskoj suplementaciji u pacijenata koji su pokazali znake rezistencije na oralnu terapiju. Insulinska terapija u našoj studiji trajala je tri mjeseca. Period od tri mjeseca insulinske terapije je izabran na osnovu ranije publikovanih rezultata ispitivanja efikasnosti različitih perioda liječenja tip 2 dijabetičkih pacijenata insulinom. Ranija ispitivanja in vitro pokazala su da je čak i samo 20 sati normoglikemije dovoljno za djelimičan oporavak insulinosekretorne funkcije. U momentu dijagnoze sekundarnog terapijskog neuspjeha, na početku istraživanja, konstatuju se više vrijednosti bazalne insulinemije. 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 što 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. Značajno je naglasiti da je i pored postojanja insulinske rezistencije, nakon uključivanja 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. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su efekti tromjesečne insulinske terapije na sve posmatrane parametre glikoregulacije, bili zadovoljavajući. U postinsulinskom periodu (rezidualni efekti), svi posmatrani parametri su pokazali u prosjeku više vrijednosti nego na ispitivanju odmah nakon primjene kratkotrajne insulinske terapije. Međutim, značajno je istaći da je tada konstatovan u prosjeku značajno niži nivo svih parametara glikoregulacije u poređenju sa vrijednostima dobijenim prije uvođenja insulinske terapije, odnosno u periodu kada je ispoljen sekundarni neuspjeh. Dakle, analiza dobijenih rezultata upućuje na zadovoljavajuće rezidualne efekte kratkotrajne intenzivirane

insulinske terapije, kako na glikoregulaciju tako i na insulinosekretornu funkciju. Kao što pogoršanje insulinosekretornog defekta predstavlja ključni faktor nastanka SN oralne terapije, tako i oporavak insulinosekretorne funkcije predstavlja značajan faktor prevazilaženja tog neuspjeha u odnosu na umanjnjenu insulinorezistenciju.

## ZAKLJUČAK

Kratkotrajna intenzivirana insulinska terapija u tip 2 dijabetičkih pacijenata, dovodi do poboljšanja glikoregulacije i do djelimičnog oporavka insulinosekretorne funkcije. Ponovno uvođenje oralne terapije uslovljava lagano pogoršanje glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije. Međutim, ipak su i u ovom „postinsulinskom „ periodu i parametri glikoregulacije i insulinosekretorne funkcije u prosjeku značajno bolji u odnosu na „preinsulinski“ period. Intermitentna kratkotrajna insulinoterapija, predstavlja racionalnu alternativu trajnoj insulinskoj terapiji u dobro probranim slučajevima. Ona može usloviti stanje ponovne senzitivnosti na oralnu terapiju i odložiti trajni insulinski tretman.

## 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, Buboloz 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, Wolfgangl 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 management and 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, Wu TE, Tjin- Shing, 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 I 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.

## UTICAJ DUŽINE TRAJANJA I REGULISANOSTI DIABETES MELLITUS-a NA POJAVU KOMPLIKACIJA NA DONJIM EKSTREMITETIMA

### THE IMPACT OF LENGTH AND REGULATION OF DIABETES MELLITUS ON THE INCIDENCE OF COMPLICATIONS IN THE LOWER EXTREMITIES

S. Novaković Bursać<sup>1</sup>, S. Jandrić<sup>2</sup>, G. Talić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“  
Slatinska 11, 78000 Banja Luka, e-mail: snjezana.nb@ms.zotovicbl.org  
<sup>2</sup> Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet

Uvod: Povišen nivo šećera u krvi ili hiperglikemija je osnovna karakteristika nekontrolisanog Diabetes mellitus-a (DM) i pokretački faktor oštećenja tkiva i organa koji se klinički prepoznaju kao komplikacije DM. Komplikacije DM na donjim ekstremitetima od kojih su najbrojnije distalna simetrična polineuropatija, periferna arterijska bolest (PAB), ulkus i amputacije su najčešći i najznačajniji uzročnici morbiditeta, onesposobljenosti, emocionalne i tjelesne patnje ljudi oboljelih od DM uzrokujući velike ekonomske posljedice za oboljele, njihove porodice i cijelo društvo. Dobra metabolička kontrola oba tipa DM može da odloži nastanak i progresiju komplikacija DM.

Cilj: Utvrditi uticaj dužine trajanja i regulisanosti DM na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima.

Metode: Istraživanje je provedeno kao studija presjeka među oboljelima od DM, tip 1 i tip 2 u ambulancama porodične medicine JZU „Dom zdravlja“ u Banjaluci ljeta 2014.godine. Uzorak je obuhvatio 100 ispitanika. Ispitivanje se sastojalo od pregleda medicinskog kartona (lični podaci, podaci o DM – tip, terapija, vrijednost HgbA1c), uzimanja anamnestičkih podataka (trajanja DM, ulkus u anamnezi, simptomi neuropatije i PAB), kliničkog pregleda (neurološki i vaskularni status) i testiranja (NSS i NDS). Podaci su obrađeni softverskim paketom „IBM SPSS Statistics“, značajnim su smatrani rezultati testova ako je  $p < 0.05$ .

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika je više žena (53%) nego muškaraca (47%). Prosječna starost posmatrane grupe je 61,91 godina,  $SD \pm 10,74$ , a dužina trajanja DM 12,25 godina,  $SD \pm 8,60$ . PAB je imalo 7% ispitanika, 45% perifernu polineuropatiju, 12% pozitivan anamnestički podatak o pojavi ulkusa, a 5% pacijenata je imalo amputaciju. Prosječne dužina trajanja DM izražene u godinama se značajno razlikuju kod pacijenata sa neuropatijom (14,22) i ulkusom u anamnezi (19,33) u odnosu na pacijente bez neuropatije (10,63) i ulkusa u anamnezi (11,28). Dužina DM u grupi sa PAB (16,85) i amputacijama (14,40) se ne razlikuje značajno od trajanja DM u grupi pacijenata bez PAB (11,90) i amputacija (12,14). Prosječne vrijednost HgbA1C kod pacijenata sa neuropatijom (8,27) i kod pacijenata bez neuropatije (7,54) se

značajno razlikuju. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji su imali PAB (7,82), ulkus u anamnezi (7,58) i amputacije (7,52) se ne razlikuju značajno u odnosu na pacijente bez PAB (7,82), ulkus u anamnezi (7,89) i amputacije (7,88).

Zaključak: Dužina trajanja DM pozitivno utiče na pojavu periferne neuropatije i ulkusa, a nema uticaja naprisustvo PAB i amputacija. Nezadovoljavajuća regulisanost DM je značajno udružena sa prisustvom neuropatije, a nije značajno povezana sa prisustvom PAB, ulkusa i amputacija.

Ključne riječi: komplikacije dijabetesa, dijabetesna neuropatija, PAB, dijabetesni ulkus, amputacije

## ABSTRACT

**Introduction:** Elevated blood sugar or hyperglycemia is the main characteristic of the uncontrolled Diabetes mellitus (DM) and the initiating cause of the diabetic tissue and organs damage that are clinically seen as complications of DM. The most significant lower limb complications of diabetes: distal symmetric polyneuropathy, peripheral arterial disease (PAD), ulcer and amputation are the most common and important causes of morbidity, disability, emotional and physical suffering of people with DM. These also cause a huge economic consequences for patients, their families and the entire society. Intensive glycemic control in both types of DM may delay the onset and progression of complications of DM.

**Objective:** To determine the impact of the diabetesdurationand glycemic control in DM on the occurrence of the lower limb complications.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted among diabetic patients (both type DM) who visited their family physician in the Public Health Centre Banja Luka during the summer 2014. The study included 100 patients. The survey included: the review of medical records (personal data, data on DM - type, therapy, HbA1c value), history of disease (duration of DM, ulcer history, symptoms of neuropathy and PAB), physical examination (neurological and vascular status) and testing (NSS and NDS). The collected data were analyzed by software package "IBM SPSS Statistics". The cut off for the results significance was  $p < 0.05$ .

**Results:** In the sample there were more women (53%) than men (47%). The average age of the group was 61.91 years,  $SD \pm 10.74$ , and the average diabetes duration was 12.25 years,  $SD \pm 8.60$ . 7% of the patients had PAB, 45% peripheral neuropathy, 12% of patients had the positive history of ulcer, and 5% of patients had an amputation.

The patients with neuropathy (14,22) and a history of ulcer (19,33) had significantly longer average diabetes duration than patients with no neuropathy (10,63) and no history of ulcer disease (11,28). The diabetes duration in a group with PAB (16.85) and amputation (14,40) was not significantly longer than diabetes duration in the group of patients without PAB (11.90) and without amputation (12,14). Average HbA1c value in patients with neuropathy (8.27) and in patients without neuropathy (7.54) is significantly smaller. The average HbA1c value in patients who have had PAB (7.82), history of ulcer (7.58) and history of amputation (7.52) did not differ significantly compared to patients without PAB (7.82), ulcer history (7.89) and amputation (7.88).

**Conclusion:** The duration of DM correlates with the incidence of peripheral neuropathy and ulcers, and has no effect on the presence of the PAB and amputation. Poor diabetes control was significantly associated with the presence of neuropathy, but not associated with the presence of the PAB, ulcers and amputations.

**Keywords:** complications of diabetes, diabetic neuropathy, PAB, diabetic ulcer, amputation

## 1. UVOD

Diabetes mellitus, dijabetes (DM) ili šećerna bolest predstavlja globalnu epidemijsku bolest 21. vijeka a trenutno je u većini razvijenih zemalja četvrti po redu uzročnik smrtnosti [1]. Interesantan je podatak da je prevalencija DM oko četiri puta veća nego svih karcinoma zajedno i nastavlja da raste [2]. Noviji podaci iz istraživanja govore u prilog sve izraženijoj pojavi DM kod mlađe populacije što je naročito zabrinjavajući podatak za buduće generacije [3]. Povišen nivo šećera u krvi ili hiperglikemija je osnovna karakteristika nekontrolisanog DM [4] i pokretački faktor oštećenja različitih tkiva i organa, koja se klinički prepoznaju kao komplikacije DM. Komplikacije DM se dijele na mikrovaskularne nastale zbog oštećenja malih krvnih sudova i makrovaskularne koje nastaju zbog oštećenja većih krvnih sudova [5]. Komplikacije DM na donjim ekstremitetima su najčešći i najznačajniji uzročnici morbiditeta, onesposobljenosti, emocionalne i tjelesnepatnje ljudi oboljelih od DM [6] uzrokujući istovremeno velike ekonomske posljedice za oboljele, njihove porodice i cijelo društvo [7].

Bolesti donjih ekstremiteta u koje spadaju: distalna simetrična polineuropatija (DSPN), periferna arterijska bolest (PAB), ulkus i amputacije donjih ekstremiteta se dvostruko češće javljaju kod oboljelih od DM u poređenju sa ostalom populacijom i pogađaju 30% oboljelih od DM starijih od 40 godina [8].

Međunarodno usaglašena definicija DSPN za kliničku praksu glasi: prisustvo simptoma i/ili znakova disfunkcije perifernih nerava kod oboljelih od DM nakon isključenja drugih mogućih uzroka. Ova definicija nosi u sebi značajnu poruku koja glasi da disfunkcija perifernih nerava kod oboljelih od DM ne mora biti uzrokovana samo DM. DSPN je najčešći klinički oblika do 50% pacijenata sa DM doživljavaju jedan od njenih simptoma od kojih su najčešći paleći bol, električne ili probadajuće senzacije, parestezije, hiperestezijske i duboki probadajući bol [9].

Periferna arterijska bolest (PAB) nastaje zbog suženja arterijskih krvnih sudova srednjeg kalibra i njena najšira definicija obuhvata sve ekstrakoronarne i ekstrakerebralne vaskularne bolesti ali je uobičajeno da se termin PAB koristi za arterijska oboljenja donjih ekstremiteta. PAB je prisutna kod 8% odraslih oboljelih od DM u momentu postavljanja dijagnoze, a kod 45% nakon 20 godina trajanja DM [10,11]. Najčešći patoanatomski supstrati PAB kod dijabetičara su ateroskleroza i skleroza tunike medije [10]. Uloga hiperglikemije u aterogenezi nije u potpunosti jasna ali je utvrđeno da svako povećanje nivoa HgbA1C za 1% povećava rizik za nastanak PAB za 26% [10,12]. Postavljanje dijagnoze PAB obično zavisi od prisustva simptoma, posebno intermitentne klaudikacije, i kliničkih znakova koji podrazumijevaju odsustvo pulseva i trofičke promjene na koži [12].

Ulkus se definiše kao potpuni defekt kože za čije zarastanje je potrebno 14 dana [13]. Ulkus može da bude površinski koji podrazumijeva leziju pune debljine kože ne prolazeći dermis, ili duboki koji podrazumijeva defekt kože uz prolazak kroz dermis i zahvatanje potkožnih struktura kao što su fascija, mišići ili tetive [10]. Izvještaji o stopama incidencije dijabetesnog ulkusa (DU) se mnogo razlikuju među pojedinim državama, rasama i zajednicama [14]. Stopa incidencije DU na stopalu u populaciji oboljelih od DM varira od 1% do 6% [8], a prevalencija od 2% do 10% [11]. U Evropi se incidencija DU kod oboljelih od DM kreće oko 2% [7,16,17]. Pojavu DU u anamnezi ima više od 5% oboljelih od DM [15] a rizik da osobe koje boluju od DM razviju DU tokom života se kreće između 12% do 25% [7,8,16,18]. Imajući na umu velik broj oboljelih od DM širom svijeta, DU predstavlja veliki javno-zdravstveni problem [18]. DN u kombinaciji sa traumom koju pacijent nije osjetio je vodeći uzrok nastanka ulkusa [11].

Termin „amputacija ekstremiteta” se odnosi na hirurško odstranjenje dijela ekstremiteta

poprečnim rezom i obavezno uključuje odstranjenje kosti [19]. Amputacija je najteža komplikacija DM na donjim ekstremitetima, terapijskinajskuplja i najpogubnija za pacijentov kvalitet života [20] a izvede se u 8 od 10 slučajeva netraumatskih amputacija [8]. Smatra se da se svakih 30 sekunde negdje u svijetu amputira ekstremitet ili njegov dio kao posljedica komplikacija DM [7,10]. Kod oboljelih od DM amputacije se dešavaju 15 do 40 puta češće u poređenju sa ostalom populacijom a za 50% češće kod muškaraca [11]. Amputacije se dijele na minor ili male i maior ili velike, a u kliničkom radu se označavaju anatomskim nivoom na kome su učinjene: nivo prsta, stopala, potkoljenice i na nivo natkoljenice [21]. Najveći procenat dijabetesnih amputacija se odnosi na nivo prstiju stopala (2,6/1000 oboljelih od DM), potkoljeni nivo (1,6/1000 oboljelih od DM) a zatim i na nivo stopala i natkoljenice (0,8/1000 oboljelih od DM) [11]. Iako je incidencija amputacija zbog DM na primarnom nivou relativno niska, rizik posljedične amputacije na drugom ekstremitetu, povećana smrtnosti, veliki troškovi za zdravstveni sistem i porodicu, velike patnje pacijenta i narušavanje kvaliteta života nakon amputacija naglašavaju potrebu i izazov za sve koji se bave tretmanom DM da prepoznaju, i što ranije na liječenje upute pacijente koji su pod većim rizikom za razvoj ovih najtežih komplikacija DM na donjim ekstremitetima [17,20].

Bolesti donjih ekstremitetima su najčešći razlog hospitalizacije ljudi koji boluju od DM. Broj hospitalizacija zbog inficiranog ulkusa se odnosi na jednu četvrtinu svih prijema u bolnice osoba oboljelih od DM i tako predstavlja pojedinačno najučestaliji razlog za hospitalizacije oboljelih od DM u SAD-u i Velikoj Britaniji [11]. Smrtnost koja nastupa nakon amputacija se kreće od 10% do 50% u prvoj godini, 35% do 65% do treće godine i 30% do 80% do pete godine nakon amputacije što je veće nego smrtnost od maligniteta [8,22]. Ulkusi uzrokovani DM su uzrok značajnih emocionalnih i psihičkih smetnji a odražavaju se na produktivnost i finansijsko stanje. Aktivan ulkus značajno smanjuje ukupni kvalitet života u poređenju sa opštom i populacijom oboljelom od DM [23]. Komplikacije DM na donjim ekstremitetima uzrokuju i velike ekonomske posljedice za oboljele, njihove porodice i cijelo društvo [7]. Direktni troškovi tretmana komplikacija DM na stopalu se odnose na prevenciju razvoja ulkusa, tretmane s ciljem bržeg zarastanja nastalih ulkusa, mjere za prevenciju amputacija i na procedure njege i osposobljavanja nakon amputacije [7,24]. Medicinski troškovi liječenja oboljelih od DM su 2,3 puta veći u odnosu na ostalu populaciju dok je prosječni trošak liječenja pacijenata sa dijabetesnim ulkusom 3 puta veći. Troškovi pacijenata sa amputacijama 5 puta veći u odnosu na oboljele od DM bez ovih komplikacija [25]. U razvijenim zemljama se 20% sredstava izdvojenih za liječenje DM potroši na tretman komplikacija na stopalu [7,26], dok je u nerazvijenim zemljama ovaj procenat 40%pa čak i veći [10].

Imajući na umu težinu posljedica koje komplikacije DM na donjim ekstremitetima ostavljaju na ličnom i društvenom planu, neminovno se nameće pitanje šta je moguće poduzeti kako bi se one umanjile. Provođenje strategija koje uključuju edukaciju, multidisciplinarni tretman ulkusa na stopalu i pažljivo praćenje, može da smanji stopu dijabetesnih amputacija između 49% i 85% [11,27,28]. Dobra metabolička kontrola oba tipa DM može da odloži nastanak i progresiju komplikacija DM [5].

## 2. CILJ

Utvrđiti uticaj dužine trajanja i regulisanosti Diabetes mellitus-a na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima.

## 3. METODE

Istraživanje je provedeno kao studija presjeka među oboljelima od DM, tip 1 i tip 2, registrovanim u ambulantama porodične medicine JZU „Dom zdravlja“ u Banjaluci tokom ljeta 2014.godine. Uzorak je obuhvatio 100 ispitanika a formiran je na način da su u istraživanje bili sukcesivno pozivani pacijent koji su se obraćali porodičnom ljekaru radi propisivanja inzulina ili oralne hipoglikemijske terapije u 10 ambulanti porodične medicine.

Ispitivanje se sastojalo od pregleda medicinskog kartona, uzimanja anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda i testiranja. Iz medicinskog kartona su uzeti sljedeći podaci: ime i prezime, adresa, pol, godina rođenja, tip DM, trenutna terapija DM i vrijednost HgbA1C (ne starija od 6 mjeseci). Anamnestički podaci su uneseni u anamnestički listi obuhvataju informacije o: trajanju i tretmanu DM [13,24], pojavama ulkusa, izvršenim amputacijama, neuropatskim simptomima za potrebe testa Neuropathy Symptom Scor (NSS) [24,29,30] i simptomima PAB - klaudikacije, bol u mirovanju [24,30,31]. Klinički pregled je sadržavao sljedeće elemente: inspekciju radi utvrđivanja prisustva ulkusa, patrljaka, [16,32], utvrđivanje kliničkih elemenata radi provođenja testa Neuropathy Disability Score (NDS) i evaluaciju vaskularnog statusa [16]. Pod ulkusom na stopalu se podrazumijevao prekid svih slojeva kože ispod nivoa maleolusa [33]. Patrljak se označavao jednim od sljedećih nivoa na oba ekstremiteta: prst, stopalo, potkoljenica (od nivoa gornjeg nožnog zgloba do koljena) i nivo natkoljenice (iznad koljena do dezartikulacije kuka) [21]. Evaluaciju vaskularnog statusa je podrazumijevala palpaciju pulsacija nad a.dorsalis pedis i a.tibialis posterior bilateralno [29,34]. Nakon izvršene palpacije, prisustvo ili odsustvo pulsacija se označavalo sa „prisutan“, odnosno „odsutan“. Prisustvo dva ili manje pulsacija označava prisustvo PAB [29]. Testovi korišteni za evaluaciju dijabetesne periferne neuropatije su: NSS [29,24] i NDS [35]. Minimalni prihvatljivi kriterijumi korišteni za postavljanje dijagnoze periferne polineuropatije upotrebom NSS i NDS su bili: 1) prisustvo znakova umjerene neuropatije - NDS  $\geq 6$  sa ili bez simptoma [46]; 2) skor NDS  $> 5$  uz skor NSS  $> 4$  [24,35]. Podaci su obrađeni korištenjem softverskog paketa „IBM SPSS Statistics“. Statistički značajnim su smatrani rezultati testova za koje je  $p < 0.05$

## 4. REZULTATI

Od ukupnog broja pregledanih ispitanika bilo je više žena (53%) nego muškaraca (47%). Prosječna starost posmatrane grupe je 61,91 godina, SD=10,74. Najveći broj pacijenata, njih 94% je imao DM tip 2, a DM tip 1 je imalo 6% ispitanika. Prosječna dužina trajanja DM u posmatranoj grupi je 12,25 godina, SD=8,60. U ispitivanoj grupi 86 % ispitanika je imalo nalaz HgbA1C koji nije bio stariji od 6 mjeseci, dok ih 14% nije imalo ovaj nalaz. Prosječna vrijednost HbA1C u

ispitivanoj grupi je bila 7,85%, SD  $\pm$  1,73. Po pitanju regulisanosti DM procijenjene vrijednošću HgbA1C, ispitanici su podijeljeni u tri grupe. Od ispitanika koji su imali nalaz HgbA1C najveći broj, 34 ili 39,53% pacijenata je imalo nezadovoljavajuće vrijednosti HgbA1C $\geq$ 8%; granično zadovoljavajuće vrijednosti 7% $<$ HgbA1C $<$ 8% je imao 22 pacijenata ili 25,58%, a 30 pacijenata ili 34,88 % je imalo zadovoljavajuće vrijednosti HgbA1C $\leq$ 7%. Jednak broj pacijenata je biona terapiji inzulinom i tabletama (46%), a na kombinovanoj terapiji inzulinom i tabletama je bilo 8% pacijenata.

#### 4.1. Rezultati istraživanja prisustva komplikacija na donjim ekstremitetima

U ispitivanoj grupi pacijenata njih 7% je imalo PAB. Kod 45% pacijenata je utvrđeno prisustvo periferne polineuropatije. Pozitivan anamnestički podatak o pojavi ulkusa na stopalu je imalo 12% pacijenata, a 5% pacijenata u ispitivanoj grupi je imalo neku od amputacija. Svaki od ispitanika koji je imao amputaciju je imao i pozitivan anamnestički podatak o pojavi ulkusa. Jedan ispitanik (1%) je imao amputacije na oba ekstremiteta, a 4% ispitanika je imalo amputaciju samo na jednom ekstremitetu. Amputaciju u nivou potkoljenice i stopala je imalo po dva (2%) ispitanika, a jedan pacijent (1%) je imao amputaciju na nivou prsta.

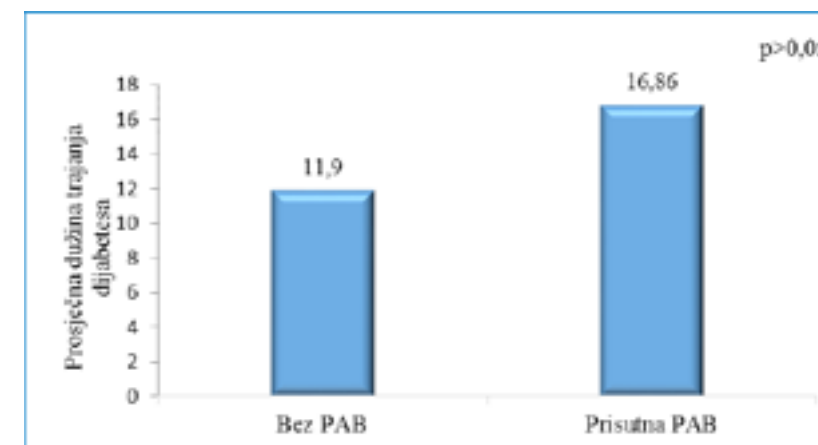
#### 4.2. Rezultati istraživanja uticaja dužine trajanja dijabetesa na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima

Tabela 1 -Uticaj dužine trajanja dijabetesa na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima (n=100)

Komplikacija		Broj pacijenata	%	Prosječna dužina trajanja dijabetesa	SD	Mann-Whitney test	p
PAB	Ne	93	93%	11,90	8,29	Z = -1,224	,221 (p>0,05)
	Da	7	7%	16,85	11,82		
Neuropatija	Ne	55	55%	10,64	7,29	Z= -1,787	,004 (p<0,05)
	Da	45	45%	14,22	9,69		
Ulkus	Ne	88	88%	11,28	7,76	Z = -2,554	,011 (p<0,05)
	Da	12	12%	19,33	11,30		
Amputacija	Ne	95	95%	12,14	8,63	Z = -,736	,462 (p>0,05)
	Da	5	5%	14,40	8,62		

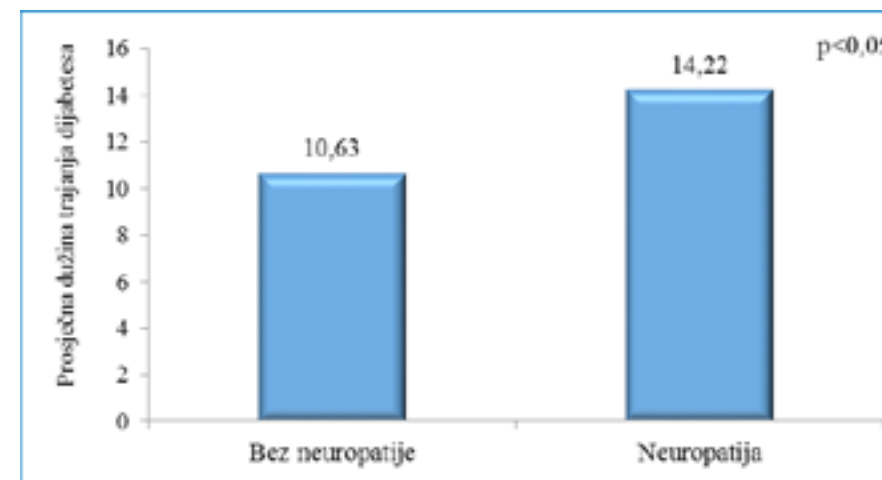
[Prosječna dužina trajanja DM u grupi pacijenata koji imaju PAB je 16,85 godina i ne razlikuje se značajno (Z=-1,224, p=,221) od prosječne dužine trajanja DM u grupi pacijenata koji nemaju PAB koja je 11,90 godina. Iako ne postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja

DM u grupi sa ili bez PAB, prosječno trajanje DM u grupi ispitanika koji imaju PAB je veće od prosječnog trajanja osnovne bolesti u grupi ispitanika bez PAB za 4,95 godina što je vidljivo na *Grafikonu 1*.



Grafikon 1 – Prosječna dužina trajanja dijabetesa u odnosu na prisustvo PAB

Prosječna dužina trajanja DM u grupi pacijenata koji imaju neuropatiju je 14,22 godine i značajno se razlikuje (Z=791, p=,007) od prosječne dužine trajanja DM kod pacijenata bez neuropatije koja je bila 10,63 godina što je prikazano na *Grafikonu 2*. Prosječna dužina trajanja DM kod pacijenata koji su imali ulkus u anamnezi je 19,33 godine i utvrđeno je da se statistički značajno razlikuje (Z=-2,554, p=,011) u odnosu na dužinu trajanja DM kod pacijenata koji nisu imali ulkus u anamnezi a koja je 11,28 godina. Prosječna dužina trajanja DM kod pacijenata koji su imali amputaciju u anamnezi je 14,40 godine i ne razlikuje se značajno u odnosu na grupu pacijenata koji nisu imali amputaciju u anamnezi (Z=-,736, p=,462) i kod kojih je prosječno trajanje DM 12,14 godina.



Grafikon 2 – Prosječna dužina trajanja dijabetesa u odnosu na prisustvo neuropatije

#### 4.3. Rezultati istraživanja uticaja regulisanosti dijabetesa na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima

Rezultati istraživanja uticaja regulisanosti hiperglikemije na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima su prikazani u *Tabeli 2*. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji su imali PAB je 8,36 i ne razlikuje se značajno ( $t = -1,081, p = ,316$ ) u odnosu na vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji nisu imali PAB a koja je 7,82. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali neuropatiju je 8,27 i razlikuje se značajno ( $t = 2,036, p = ,045$ ) u odnosu na vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji nisu imali neuropatiju a koja je 7,54. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali ulkus u anamnezi je 7,58, a kod pacijenata koji nisu imali ulkus u anamnezi je bila 7,89 i nije utvrđena statistički značajna razlika između ovih vrijednosti ( $t = ,777, p = ,446$ ). Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali amputaciju u anamnezi je bila 7,52, a kod pacijenata koji nisu imali amputaciju je bila 7,88. Primjenom statističkog t – testa došlo se do zaključka da se prosječne vrijednosti HgbA1C ne razlikuju značajno u zavisnosti od pojave amputacije u anamnezi ( $p > 0,05$ ).

Tabela 2 -Uticaj regulisanosti dijabetesa na pojavu komplikacija na donjim ekstremitetima

Komplikacija		Broj pacijenata	Prosječna vrijednost HgbA1C	SD	t-test	p
PAB	Ne	80	7,82	1,77	$t = -1,081$	,316 ( $p > 0,05$ )
	Da	6	8,36	1,13		
Neuropatija	Ne	55	7,54	1,43	$t = 2,036$	,045 ( $p < 0,05$ )
	Da	45	8,27	2,02		
Ulkus	Ne	74	7,89	1,81	$t = ,777$	,446 ( $p > 0,05$ )
	Da	12	7,58	1,21		
Amputacija	Ne	81	7,88	1,75	$t = ,512$	,635 ( $p > 0,05$ )
	Da	5	7,52	1,49		

Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji su imali PAB je 8,36 i ne razlikuje se značajno ( $t = -1,081, p = ,316$ ) u odnosu na vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji nisu imali PAB a koja je 7,82. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali neuropatiju je 8,27 i razlikuje se značajno ( $t = 2,036, p = ,045$ ) u odnosu na vrijednost HgbA1C kod pacijenata koji nisu imali neuropatiju a koja je 7,54. Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali ulkus u anamnezi je 7,58, a kod pacijenata koji nisu imali ulkus u anamnezi je bila 7,89 i nije utvrđena statistički značajna razlika između ovih vrijednosti ( $t = ,777, p = ,446$ ). Prosječna vrijednost HgbA1C kod pacijenata u ispitivanoj grupi koji su imali amputaciju u anamnezi je bila 7,52, a kod pacijenata koji nisu imali amputaciju je bila 7,88. Primjenom statističkog t – testa došlo se do zaključka da se prosječne vrijednosti HgbA1C ne razlikuju značajno u zavisnosti od pojave amputacije u anamnezi ( $p > 0,05$ ).

## 5. DISKUSIJA

Od ukupnog broja pacijenata obuhvaćenih predmetnim istraživanjem njih 47% su muškarci, a nešto veći broj (53%) su žene. Da je među oboljelima od DM veći broj žena (55,1%) nego muškaraca (49,9%) ustanovljeno je i studijom provedenoj u Republici Srpskoj 2014. godine [36]. Studijom prevalencije DM među različitim polovima u Subsaharskoj Africi je također ustanovljena nešto veća prevalencija DM (5,9%) među ženama u odnosu na muškarce (5,5%) [37]. Prema izvještaju o prevalenciji i mortalitetu od dijabetesa u 2010. godini u Srbiji, broj novodijagnostikovanih pacijenata sa DM tip 2 je veći među ženama (51,8%) dok je broj novih slučajeva DM tip 1 veći među muškarcima (54%). Analizom faktora rizika za nastanak DM tip 2 u izvještaju iz Srbije dobijen je podatak da je među ženama učestaliji centralni tip



gojaznosti, povišen nivo kreatinina, holesterola i triglicerida i smanjen nivo HDL holesterola [38]. Žene imaju manje mišićne mase u odnosu na muškarce, pa samim tim i manje mišićnih ćelija raspoloživih za preuzimanje glukoze, veće nivoe estrogena i progesterona koji smanjuju osjetljivost na inzulin i manje su fizički aktivne [39].

Prosječna dužina trajanja DM u ispitivanoj grupi je bilo 12,25 godina. Dužina trajanja DM spada u faktore rizika za nastanak komplikacija DM na donjim ekstremitetima jer se dužim trajanjem osnovne bolesti produžava mogućnost štetnog djelovanja hiperglikemije na ćelije [15]. Kod pacijenata oboljelih od DM tip 2, godine starosti i životna dob u trenutku postavljanja dijagnoze DM su nezavisno povezani sa rizikom za nastanak makrovaskularnih komplikacija i pojave smrtnih slučajeva. Suprotno tome, dužina trajanja DM povezana je samo sa povećanim rizikom za nastanak mikrovaskularnih komplikacija [40].

Biohemijsko određivanje vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (HgbA1C) odražava prosječnu vrijednost nivoa glikemije u plazmi tokom prethodna dva do tri mjeseca [36,41]. Prema preporukama ADA, terapijski cilj treba da bude vrijednost  $HgbA1C \leq 6,5\%$  kod određene grupe pacijenata (pacijenti sa kraćim trajanjem DM, očekivano dužim životnim vijekom, pacijenti bez većih kardiovaskularnih komplikacija, pacijenti koji se liječe samo promjenom životnog stila ili metforminom), dok je kod većine pacijenata iz odrasle populacije ciljna vrijednost HgbA1C manja od 7% [37]. U ispitivanoj grupi 86% pacijenata je imalo nalaz HgbA1C mlađi od 6 mjeseci, dok ih 14% nije imalo ovaj ili ovakav nalaz. U grupi ispitanika koji su imali nalaz, najveći broj ispitanika njih 34 ili 39,53% je imalo vrijednosti  $HgbA1C \geq 8\%$ , što ukazuje na nezadovoljavajuću regulaciju hiperglikemije. Granično zadovoljavajuće vrijednosti HgbA1C između 7% i 8% je imalo 22 ispitanika ili 25,58%, a 30 pacijenata ili 34,88% je imalo zadovoljavajuće vrijednosti  $HgbA1C \leq 7\%$ . Rezultati studije istraživanja provedenog u Republici Srpskoj 2014. godine su također pokazali da najveći broj ispitanika (61,8%) ima nezadovoljavajuće vrijednosti HgbA1C, pri čemu je granična vrijednost bila  $HgbA1C \geq 6,5\%$ . U navedenom istraživanju je samo polovina ispitanika imala nalaz HgbA1C mlađi od 6 mjeseci [36] što je lošiji podatak nego u predmetnom istraživanju koji se može se objasniti činjenicom da pacijenti u Banjaluci imaju veću dostupnost zdravstvene zaštite i bolju informisanost u odnosu na ostali dio Republike Srpske. Prema podacima iz Nacionalnog registra za osobe sa šećernom bolešću Hrvatske za 2012. godinu prosječna vrijednost HgbA1C je bila 7,29,  $SD \pm 1,31$  a regulacija glikemije je bila dobra ( $HbA1C < 6,5\%$ ) kod 26,91% bolesnika, granično zadovoljavajuća ( $6,5\% < HbA1C < 7,5\%$ ) kod 36,23%, a loša ( $HbA1C > 7,5\%$ ) kod 36,86% oboljelih od DM u toj zemlji [42]. Navedeni podaci govore u prilog potrebe za većim angažmanom svih zdravstvenih radnika, ali i samih pacijenata, u pravcu bolje kontrole DM jer se jedino na taj način mogu prevenirati komplikacije i spriječiti njihova progresija.

Statistički je utvrđeno da prosječna razlika u dužini trajanja DM u grupama ispitanika sa i bez PAB nije značajna. U studiji koja je ispitala učestalost komplikacija DM među stanovništvom u Australiji utvrđena je prevalencija PAB 10,3% i dokazano je da raste sa povećanjem dužine trajanja DM. Kao nezavisni faktori za nastanak PAB ustanovljeni su: trajanje DM, starost, pušenje, urična kiselina i albumin/kreatinski odnos [24]. Iako je očigledno da je u ispitivanoj grupi prosječna dužina trajanja DM veća u grupi sa PAB, nije utvrđena statistička značajnost iz više razloga kao što su: mali broj pacijenata u ispitivanoj grupi kod kojih je ustanovljeno prisustvo PAB i moguće prisustvo više dodatnih faktora rizika koji doprinose nastanku PAB a koji nisu ispitivani. Brojne studije su dokazale efikasnost kontrole pojedinačnih

faktora rizika u prevenciji ili usporavanju razvoja KV oboljenja kod oboljelih od DM i potrebno je težiti modifikaciji svih faktora rizika kako bi se prevenirale posljedice ovih komplikacija [43].

U provedenom istraživanju je utvrđena statistički značajna povezanost dužine trajanja DM sa pojavom neuropatije. Uticaj dužine trajanja DM na pojavu neuropatije je dokazan u studijama provedenim u Republici Srpskoj [36] i Australiji [24]. Direktni i indirektni efekti hiperglikemije na vaskularnu mrežu su glavni uzroci morbiditeta kod oba tipa DM. Rizik za nastanak mikrovaskularnih komplikacija je proporcionalan veličini i dužini trajanja hiperglikemije, a neki pojedinci imaju genetsku osnovu koja utiče na predispoziciju za razvoj ovih komplikacija [44]. Ukupno izlaganje hiperglikemiji je vjerovatno najznačajniji faktor rizika za nastanak DN [45]. Dužina trajanja DM direktno utiče na veću izloženost neurona hiperglikemiji te tako i povećanju rizika za nastanak DN što je potvrđeno mnogobrojnim studijama i predmetnim istraživanjem [24,35,46,47].

Ispitanici sa ulkusom u anamnezi imaju statistički značajno duže trajanja DM u odnosu na ispitanike bez ulkusa, što je u skladu sa rezultatima istraživanja kojeg su proveli Zoungas i saradnici [40], Muelle i saradnici [48] te sa istraživanjem kojeg su u Indiji proveli Shailesh i Shahi sa saradnicima [49]. Ispitanici sa amputacijom u anamnezi nemaju statistički značajno duže trajanja DM, iako je dužina trajanja DM u grupi pacijenata sa amputacijom u anamnezi veća. S obzirom na činjenice da u 80% slučajeva amputaciji prethodi prisustvo ulkusa [15] za kojeg je dokazano da je povezan sa dužinom trajanja DM, te da je najznačajniji prediktor njegovog nastanka prisustvo DN [10] za koju je također utvrđena povezanost sa dužinom trajanja DM, dobijeni rezultati se mogu objasniti veličinom uzorka.

Dokazano je da sniženje vrijednosti HgbA1C ispod 7% smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija i postizanje ovakvih terapijskih ciljeva odmah po postavljanju dijagnoze je povezano sa dugotrajnim smanjenjem incidencije ovih komplikacija [41,36]. Prosječna vrijednost izmjenog HgbA1C u ispitivanoj grupi kod pacijenata sa prisutnom PAB iznosi 8,36, a kod pacijenata bez PAB prosječna vrijednost je 7,82. Iako rezultati ukazuju da se u ispitivanoj grupi prosječne vrijednosti HgbA1C ne razlikuju značajno u zavisnosti od pojave PAB, može se konstatovati da su prosječne vrijednosti HgbA1C kod pacijenata sa PAB primjetno veće. U istraživanju provedenom 2014. godine među oboljelima od DM tip 2 u Republici Srpskoj zapaženo je da su hronične dijabetesne makrovaskularne komplikacije češće među ispitanicima sa nereguliranim HgbA1C, ali ne statistički značajno [36] što je u skladu sa podacima dobijenim istraživanjem.

Postoji statistički značajna razlika prosječnih vrijednosti HgbA1C u grupama sa ili bez neuropatije što je u skladu sa istraživanjem provedenim u Republici Srpskoj kojim [36]. Podaci dobijeni istraživanjem su u skladu i sa rezultatima istraživanja El-Salema i saradnika koji su ustanovili da su promjene u provodljivosti neurona oboljelih od DM prisutne i u subkliničkoj fazi DN te da su u snažnoj korelaciji sa nivoom HgbA1C, što implicira da se terapijske aktivnosti na prevenciji DN moraju vršiti u ranoj fazi nastanka oboljenja [50].

Prosječne vrijednosti HgbA1C se ne razlikuju značajno u zavisnosti od pojave ulkusa i amputacije u anamnezi. Nalaz veće prosječne vrijednosti HgbA1C kod grupa pacijenata bez ulkusa i amputacije u anamnezi, kao i nedostatak statističke potvrde o uticaju hiperglikemije na pojavu ovih komplikacija može se objasniti činjenicom da izmjerena vrijednost HgbA1C odražava prosječni stepen glikemije u proteklih 8 do 12 sedmica [51], a nastanak ulkusa i amputacija je povezan sa trajanjem DM, odnosno stanjem prolongirane hiperglikemije koje

navedeno mjerenje ne odražava. Na pojavu ulkusa i amputacija utiču i mnogi drugi faktori kao što su: DN, deformiteti, SOP, trauma, PAB [15,32]. Christman sa saradnicima je ustanovila da nivo glikemije procijenjen sa nivoom HgbA1C igra važnu ulogu u zarastanju rana kod oboljelih od DM [52]. Regulisanje glikemije je pretpostavka za kvalitetno liječenje i prevenciju svih komplikacija DM i predstavlja prvi korak u terapijskom pristupu ovoj grupi oboljenja [41].

## 6. ZAKLJUČAK

Dužina trajanja Diabetes mellitus-a pozitivao utiče na pojavu periferne neuropatije i ulkusa a nema uticaja naprilstvo periferne arterijske bolesti i amputacija. Nezaovoljavajuća regulisanost Diabetes mellitus-a je značajno udružena sa prisustvom neuropatije, a nije značajno povezana sa prisustvom periferne arterijske bolesti, ulkusa i amputacija.

## 7. LITERATURA

- [1] International Diabetes Federation and International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes and Foot Care: Time to Act. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation, 2005.
- [2] McInnes AD. Diabetic foot disease in the United Kingdom: about time to put feet first. J Foot Ankle Res. 2012; 5:26.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels Belgium): International Diabetes Federation, 2015.
- [4] World Health Organization [Internet]. Diabetes, Fact Sheet no. 312 [updated 2016 Mar, cited 2016 April 8]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- [5] American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care. 2015; 38:58-66
- [6] American Diabetes Association. Preventive foot care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(1):63-4.
- [7] Boulton, AJM, Vileikyte, L, Ragnarson-Tennvall, G & Apelqvist, J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366:1719–24.
- [8] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. Diabetes Care. 2015; 38:49-57;
- [9] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62
- [10] International Working Group on the Diabetic Foot. International Consensus on the Diabetic Foot: Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot [CD-ROM]. Amsterdam, the Netherlands: International Working Group on the Diabetic Foot, 2005.
- [11] Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). J Foot Ankle Srg. 2006;45(5):1-66.
- [12] Valdivielso P, Ramirez-Bollero J, Pérez-López C. Peripheral arterial disease, type 2 diabetes and postprandial lipidaemia: Is there a link? World J Diabetes. 2014;5(5):577-85.

- [13] Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG; A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care. 1999;22(7):1036-42.
- [14] Jeffcoate WJ. The incidence of amputation in diabetes. Acta Chir Belg. 2005;105(2):140-4.
- [15] Boulton AJM.: The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. Diabetologia 2004; 47: 1343– 1353.
- [16] Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008;31(8):1679-85.
- [17] Muller IS, Grauw WJ de, Gerwen WH van et al. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in Dutch primary health care. Diabetes Care. 2002; 25:570–574.
- [18] Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. Lancet. 2005;366(9498):1725-35
- [19] Jeffcoate WJ, van Houtum WH; Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia. 2004;47(12):2051-8.
- [20] Ortegón MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. Diabetes Care. 2004;27(4):901-7.
- [21] van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. Diabetes Care. 2004;27(5):1042-6.
- [22] Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. 2011 Feb 17. In: Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. [cited 2015 Okt 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65149>
- [23] Ribu L, Hanestad BR, Moum T, Birkeland K, Rustoen T. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population. Qual Life Res. 2007.16(2):179-89.
- [24] Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. Clin Infect Dis. 2004;39(2):132-9. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, et al. Foot complications in type 2 diabetes: an Australian population-based study. Diabet Med. 2003;20: 105–13.
- [25] Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Economic burden of diabetic foot ulcers and amputations: Data Points #3. 2011 Mar 8. In: Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. [cited 2015 Okt 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65152/>
- [26] Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Sornicici M, Parsons NB. Burden of Diabetic Foot Ulcers for Medicare and Private Insurers. Diabetes Care. 2014; 37:651-658.
- [27] Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28 (1):225-31.

- [28] Diabetes UK [Internet]. London: State of the nation (England): challenges for 2015 and beyond.[updated 2015 Jan 14, cited 2015 Mart15]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Documents/About%20Us/What%20we%20say/State%20of%20the%20nation%202014.pdf>
- [29] Abbott CA, Carrington AL, Ashe H et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community- based patient cohort. *Diabetic Med.*2002; 20:377–84.
- [30] Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC: Reevaluating how we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care.* 2008; 31:154 –156.
- [31] Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, et al. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 2006; 29:1202.
- [32] Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K, and on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (Suppl 1): 7–15.
- [33] Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, Rubin RR, Leventhal H, Mora P, Shaw JE, Baker P, Boulton AJ The development and validation of a neuropathy- and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2549-55.
- [34] Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM, American Diabetes Association. Preventive foot care in diabetes. *Diabetes Care.*2004;27(1):S63-4.
- [35] Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al., Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group Diabetes care in an Australian population: frequency of screening examinations for eye and foot complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:688–93.
- [36] Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj. Banja Luka: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2015.
- [37] Hilawe EH, Yatsuya H, Kawaguchi L, Aoyama. Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 2013; 91:671-82.
- [38] Institut za javno zdravlje Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Registar za dijabetes u Srbiji, Izveštaj br.5; Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije, „Dr Milan Jovanović Batut”,2010.
- [39] Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG, Fleischli JG. Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2001;82(6):721-725.
- [40] Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2465-74.
- [41] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Position statement. *Diabetes Care* 2015; 38(1).
- [42] Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću - Izvešće za 2012.godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2013.
- [43] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2015; 38:49-57;
- [44] Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes.*2008;26 (2):77-82.
- [45] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P et al, Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33:2285–93.
- [46] Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36(2):150-4.
- [47] Valensi P, Giroux C, Seeboth-Ghalayini B, Attali JR. Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors. *Journal of Diabetes and its Complications.*1997;11(1):27-34.
- [48] Muelle MJ, Diamond JE, Delitto A, Sinacore DR. Insensitivity, Limited Joint Mobility, and Plantar Ulcers in Patients with Diabetes Mellitus. *Physical Therapy* 1989; 69(6): 453-9.
- [49] Shailesh K, Shahi M, Ashok KM, Sushil KM, Surya KS, Sanjeev K, et al. Prevalence of Diabetic Foot Ulcer and Associated Risk Factors in Diabetic Patients From North India. *The Journal of Diabetic Foot Complications,* 2012;4(3): 83-91.
- [50] El-Salem K, Ammari F, Khader Y, Dhaimat O. Elevated glycosylated hemoglobin is associated with subclinical neuropathy in neurologically asymptomatic diabetic patients: a prospective study. *J Clin Neurophysiol.* 2009 Feb;26(1):50-3.
- [51] Andreassen CS, Jakobsen J, Ringgaard S, Ejskjaer N, Andersen H. Accelerated atrophy of lower leg and foot muscles--a follow-up study of long-term diabetic polyneuropathy using magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetologia.* 2009 Jun;52(6):1182-91.
- [52] Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c is a Predictor of Healing Rate In Diabetic Wounds. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(10): 2121–27.

## UTICAJ NAVIKA U ISHRANI NA POJAVU GESTACIJSKOG DIJABETESA

### THE IMPACT OF NUTRITION HABITS ON THE OCCURRENCE OF GESTATIONAL DIABETES

V. Rudić Grujić<sup>1,2</sup>, S. Popović Pejičić<sup>2,3</sup>, M. Grabež<sup>2,1</sup>, N. Vasiljević<sup>4</sup>, A. Prtina<sup>2</sup>

1 JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, BiH  
e-mail: vesna.rudic.g@gmail.com

2 Univerzitet u Banjaluci, Medicinski fakultet, Republika Srpska, BiH, e-mail: snjezana\_ pejicic@hotmail.com

3 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, BiH

4 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija, e-mail: nvas@carlosoft.net

**Uvod** Gestacijski diabetes mellitus (gestacijski dijabetes; GDM) je povezan sa povećanim rizikom za majku i dijete u toku trudnoće, porođaja i u kasnijem stadijumu života. Žene koje su imale gestacijski dijabetes imaju 35 do 60 % veći rizik za nastanak dijabetesa tip 2 u sljedećih 10 do 20 godina. Povećan rizik za kasniji razvoj dijabetesa povezan je i sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Najčešće komplikacije GDM kod novorođenčeta su: rizik za razvoj dijabetesa u ranom djetinjstvu i kasnijoj životnoj dobi, prijevremeni porođaj, fetalna i neonatalna smrt, hipoglikemija novorođenčeta, hiperbilirubinemija, povreda ramena novorođenčeta. Prevalencija gestacijskog dijabetesa globalno je u porastu i kreće se od 1-14% zavisno od ispitivane populacije i dijagnostičkog kriterijuma. Novija istraživanja daju podatke o mogućoj vezi pojedinih činilaca u ishrani i povećanom riziku za gestacijski dijabetes, kao i uticaju fizičke aktivnosti na smanjenje rizika za GDM. **Cilj** rada bio je da utvrdi da li je način ishrane i fizička aktivnost kod ispitanica uticao na pojavu gestacijskog dijabetesa. **Metodologija** Istraživanje je provedeno kao studija presjeka u periodu od februara do oktobra 2012. godine među 555 trudnica između 24. i 28. nedjelje gestacije koje su dolazile na redovnu kontrolu kod ginekologa u domovima zdravlja u Republici Srpskoj. Nakon skrininga za gestacijski dijabetes izdvojeni su podaci 50 ispitanica kojima je u toku istraživanja dijagnostikovao gestacijski dijabetes i 50 trudnica koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije i koje su činile kontrolnu grupu. Između ove dvije grupe ispitanica provedena je deskriptivno-komparativna analiza radi utvrđivanja razlike u navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti. **Rezultati** Rezultati istraživanja su pokazali statistički značajnu razliku u konzumiranju povrća i ribe. Ispitanice koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije konzumirale su više povrća >250g dnevno, u odnosu na ispitanice kojima je dijagnostikovao gestacijski dijabetes ( $\chi^2 14,4,7$ ;  $p < 0,002$ ). Ispitanice sa gestacijskim dijabetesom imale su značajno manji unos ribe, manje od jednom sedmično, u odnosu na kontrolnu grupu ( $\chi^2 13,7$ ;  $p < 0,001$ ). Prosječan dnevni unos voća bio je manji kod ispitanica koje su imale gestacijski dijabetes, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost. Nije uočena razlika u nivou fizičke aktivnosti između istraživačke i kontrolne grupe.

**Zaključak** Neophodno je savjetovanje trudnica i žena koje planiraju trudnoću o značaju pravilne ishrane i fizičke aktivnosti. Važno je da kreatori zdravstvenih politika i javnozdravstvene ustanove intervenišu sa ciljem provođenja edukacija u vezi sa zdravim životnim stilovima među trudnicama i ženama koje planiraju trudnoću. Navedene aktivnosti mogu uticati na smanjenje rizika za razvoj gestacijskog dijabetesa i tako unaprijediti zdravlje majke i djeteta.

**Ključne riječi:** gestacijski dijabetes, ishrana, fizička aktivnost

## Abstract

**Introduction** Gestational diabetes is associated with increased risk for mother and fetus during pregnancy and in later stages of life. Women who have had gestational diabetes have a 35% to 60% chance of developing diabetes in the next 10–20 years. The most common complications of GDM in a newborn are: the risk of developing diabetes in childhood and later in life, premature birth, fetal and neonatal death, newborn hypoglycemia, hyperbilirubinemia, shoulder injury. *Globally*, the estimated *prevalence ranges* from 1% to 14% of all pregnancies, *depending on the population being studied and the diagnostic tests used*. Recent studies have also shown that diet plan could possibly relate to the risk of gestational diabetes, as well as physical activity. **Aim** of this study was to determine whether the diet and physical activity influenced the occurrence of gestational diabetes. **Methodology** The study was conducted as a cross-sectional study in the period from February to October 2012 among 555 pregnant women between 24 and 28 gestation weeks who came to the regular gynecologists control in the health centers in the Republic of Srpska. After screening for gestational diabetes we selected data from 50 respondents, which were diagnosed as gestational diabetes and 50 pregnant women who had a physiological value of blood glucose as a control group. Between these two groups we conducted descriptive comparative analysis to determine differences in eating habits and physical activity. **Results** The results showed a statistically significant difference in the consumption of vegetables and fish. The subjects with physiological glycaemia consumed more vegetables > 250g per day, in accordance to those with gestational diabetes ( $\chi^2$  14,4,7;  $p < 0.002$ ). The subjects with gestational diabetes had significantly lower intake of fish, less than once a week, compared to the control group ( $\chi^2$  13,7;  $p < 0.001$ ). The average daily intake of fruits was lower in women who have had gestational diabetes, but this difference did not reach statistical significance. There was no difference in the level of physical activity between case group and control group.

**Conclusion** It is necessary to counsel women related to the importance healthy diet before and during pregnancy, and the importance of physical activity. It is important that the creators of healthcare policies and public healthcare institutions intervene with the aim of providing the education related to healthy lifestyle among women who are planning pregnancy, or who are pregnant. The above-mentioned activities can result in reducing risk for developing gestational diabetes, and improve mother and child health.

**Keywords:** gestational diabetes, nutrition, physical activity

## UVOD

Gestacijski diabetes mellitus (gestacijski dijabetes; GDM) je povezan sa povećanim rizikom za majku i dijete u toku trudnoće, porođaja i u kasnijem životnom dobu [1]. Gestacijski dijabetes se definiše kao bilo koji oblik intolerancije na glukozu koji se prvi put utvrdi u trudnoći, bez obzira na mogućnost postojanja intolerancije na glukozu prije trudnoće ili mogućnost ostajanja poremećaja tolerancije glukoze nakon trudnoće [2,3].

Žene koje su imale gestacijski dijabetes imaju 35 do 60 % veći rizik za nastanak dijabetesa tip 2 u sljedećih 10 do 20 godina [4]. Povećan rizik za kasniji razvoj dijabetesa povezan je i sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti [5]. Kao najčešće komplikacije GDM kod novorođenčeta navode se: rizik za razvoj dijabetesa u ranom djetinjstvu i kasnijoj životnoj dobi, prijevremeni porođaj, fetalna i neonatalna smrt, hipoglikemija novorođenčeta, hiperbilirubinemija, povreda ramena novorođenčeta [6].

Prevalencija gestacijskog dijabetesa globalno je u porastu i kreće se od 1-14% zavisno od ispitivane populacije i dijagnostičkog kriterijuma [7,8]. Prema epidemiološkim procjenama ukupna prevalencija gestacijskog dijabetesa u evropskom regionu je između 2 i 6% [9]. Ubrzana urbanizacija, promjena načina ishrane, smanjenje fizičke aktivnosti, stupanje u brak u starijoj životnoj dobi, sve starija životna dob prvorođene te rastuća epidemija gojaznosti i dijabetesa tip 2 (DM tip 2) mogu biti razlog povećanja učestalosti GDM [10].

Dokazani činioci rizika za pojavu GDM su: starija životna dob trudnica, prekomjerna tjelesna masa i gojaznost, povećan dobitak u tjelesnoj masi u trudnoći, pozitivna porodična anamneza za DM, GDM u ranijim trudnoćama i loš ishod porođaja u ranijim trudnoćama [11].

Novija istraživanja daju podatke o mogućoj vezi pojedinih činilaca u ishrani i povećanom riziku za gestacijski dijabetes, kao i uticaju fizičke aktivnosti na smanjenje rizika za GDM [12]. Pozitivan efekat fizičke aktivnosti povećava se sa povećanjem intenziteta i dužine trajanja fizičke aktivnosti [12].

Nepravilna ishrana dobija vodeću ulogu i najvažniji je uzrok nastanka masovnih nezaraznih bolesti na koje se može uticati, sa jasnim dokazima da promjena načina ishrane mogu imati snažan uticaj na zdravstveno stanje [13].

Prema rezultatima nekih studija koje su istraživale uticaj načina ishrane na poremećaje tolerancije glukoze u trudnoći, rizik za GDM posebno se povećava sa smanjenjem unosa dijetnih vlakana i povećanjem unosa hrane visokog glikemijskog indeksa [14].

Istraživanja provedena u Kini koje je imalo za cilj utvrditi uticaj makronutrijenata u ishrani na pojavu GDM pokazalo je da su ženekod kojih se razvio GDM, imale manji unos polinezasićenih masnih kiselina, u odnosu na žene koje nisu imale GDM [14]. Žene sa GDM u istoj studiji imale su veći unos zasićenih masti u odnosu na žene bez GDM [14]. U prospektivnoj kohortnoj studiji "Trudnoća, infekcija i ishrana" (Pregnancy, Infection, and Nutrition, PIN) provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama među 1698 trudnica, žene sa GDM imale smanjeni unos energije iz ugljenih hidrata u odnosu na energetski unos iz masti u drugom trimestru trudnoće, u odnosu na žene sa fiziološkom tolerancijom na glukozu [16].

Povećanje učestalosti GDM, rizik za oštećenje zdravlja majke i djeteta utiču na to da gestacijski dijabetes smatramo važnim javnozdravstvenim problemom [8]. Zbog svega navedenog postoji potreba za istraživanjima činioca rizika za GDM koji se mogu pozitivno mijenjati i na taj način uticati na smanjenje prevalencije GDM i njegovih komplikacija.

Brojna istraživanja ukazuju da način ishrane prije i za vrijeme trudnoće može imati uticaj na razvoj gestacijskog dijabetesa [17].

## CILJ

Cilj rada bio je da utvrdi da li je način ishrane i nivo fizičke aktivnosti kod ispitanica uticao na pojavu gestacijskog dijabetesa.

## METODOLOGIJA

Istraživanje je provedeno u dva koraka. U prvom koraku je rađen skrining za gestacijski dijabetes, dok su u drugom koraku formirane istraživačka i kontrolna grupa za potrebe deskriptivno-komparativne analize utvrđivanja razlike u navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti.

Prvi korak je proveden kao studija presjeka u periodu od februara do oktobra 2012. godine. među trudnicama koje su dolazile na redovnu kontrolu kod ginekologa u domovima zdravlja u Republici Srpskoj (RS). Ukupan uzorak je činilo 555 trudnica gestacijske dobi od 24 do 28 nedjelje. Za potrebe istraživanja dobijena je etička saglasnost ustanova u kojima je provedeno istraživanje. Svim ispitanicama je bio uručen informativni pristanak koji je sadržavao osnovne podatke o istraživanju i svaka ispitanica je svojim potpisom potvrdila dobrovoljni pristanak za učešće u istraživanju čime je ispoštovana etička komponenta istraživanja [18,19].

Obučeni timovi, koje su sačinjavali ginekolog i medicinska sestra iz odabranih domova zdravlja vršili su prikupljanje podataka i skrining za gestacijski dijabetes. Istraživanje je podrazumjevalo prikupljanje sledećih podataka:

1. opšti podaci (ime i prezime trudnice, kontakt, naziv zdravstvene ustanove u kojoj je vršeno ispitivanje, ime zdravstvenog radnika koji je vršio anketiranje);
2. anamnestički podaci koji uključuju pitanja činocima rizika za pojavu GDM;
3. podaci o ishrani;
4. antropometrijska mjerenja su obuhvatala mjerenje tjelesne visine (cm), tjelesne mase (kg), izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass index; BMI kg/m<sup>2</sup>) prije trudnoće na osnovu podataka o TM prije trudnoće [19];
5. biohemijske analize: OGTT-test: određivanje šećera u krvi našte i nakon 2 sata (mmol/l). [2,3].

Podaci o navikama u ishrani dobijeni su na osnovu frekvencione ankete ishrane prilagođene na osnovu međunarodno potvrđenih i prihvaćenih kriterijuma za utvrđivanje činilaca rizika za razvoj GDM [21,22,23], ankete ishrane korištene u "Istraživanju zdravstvenog stanja stanovništva Republike Srpske" [24], postojećih iskustava i preporuka iz sličnih istraživanja, prilagođenih uslovima u Republici Srpskoj.

Određivanje glikemije našte vršeno je iz venske krvi ujutro nakon 8-14 sati gladovanja. Nakon mjerenja glukoze našte ispitanice su pile 75 gr anhidrovane glukoze (rastvorene u 250-300ml vode), nakon čega je mjerena glikemija nakon 2 sata (2h OGTT-a) prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), [2].

Gestacijski dijabetes je dijagnostikovao u skladu sa kriterijumima Američke dijabetičke asocijacije (American Diabetes Association; ADA), na osnovu izmjerene jedne vrijednosti glikemije našte > 5.1mmol/l, iliglikemije >8.5 mmol/12 sata nakon OGTT -a, skrining za gestacijski dijabetes "one step" strategija [3].

Kriterijum za isključenje iz uzorka bio je već dijagnostikovao dijabetes melitus tip 1 ili tip 2.

U drugom koraku nakon provođenja skrininga za gestacijski dijabetes formirane su dvije grupe, istraživačka (n=50), ispitanice kojima je u toku istraživanja dijagnostikovao gestacijski dijabetes i kontrolna (n=50), trudnice koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije. Četiri ispitanice kojima je postavljena dijagnoza GDM nisu uključene u istraživačku grupu, zbog nepotpunih podataka o ishrani. U drugu, kontrolnu grupu (n=50), uključene su trudnice koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije, a mečovane su prema životnoj dobi i stanju uhranjenosti u odnosu na istraživačku grupu. Između ove dvije grupe ispitanica provedena je deskriptivno-komparativna analiza radi utvrđivanja razlike u navikama u ishrani i fizičkoj aktivnosti. Prije analize izvršeno je mečovanje prema kategoriji uhranjenosti i životnoj dobi ispitanica.

Podaci dobijeni za kategoričke varijable su statistički sumirani kao frekvencije i procenti, dok su numeričke varijable predstavljene odgovarajućim mjerama centralne tendencije: aritmetička sredina (Mean) i varijabilnosti: standardna devijacija (SD). U cilju utvrđivanja postojanja stističke značajnosti razlike u rezultatima korištene su slijedeće statističke metode: t test,  $\chi^2$  test.

U slučajevima kada je jedna od varijabli bila ordinalnog tipa, korišten je Mantel-Haenszelov hi-kvadrat test za ispitivanje linearne povezanosti. Statistički značajnim su smatrani rezultati testova za koje je vrijednost  $p < 0.05$ .

Statistička obrada podataka vršena je u softveskom paketu IBM SPSS 23.

## REZULTATI

U istraživanju je ukupno učestvovalo 555 trudnica u gestacionoj dobi od 24 do 28 nedjelje, 61 trudnica je isključena zbog nepotpunih podataka (antropometrijskih, biohemijskih ili nutritivnih). U ukupnom uzorku najznačajniji činoci rizika za nastanak GDM bili su povećan indeks tjelesne mase prije početka trudnoće i starija životna dob ispitanica ( $\chi^2(1) = 24.81$ ,  $P < .001$ ), što je prikazano u Tabeli 1.

**Tabela 1.** Rezultati skrininga za gestacijski dijabetes u odnosu na godine i indeks tjelesne mase prije trudnoće

Characteristics	Bez GDM 441 (89.1)	GDM 54 (10.9)	P vrijednost
Godine/dobne skupine	<25	143 (32.4)	7 (13.0)
	25-29	164 (37.2)	16 (29.6)
	30-34	98 (22.2)	16 (29.6)
	35-39	31 (7.0)	11 (20.4)
	>40	5 (1.1)	4 (7.4)
Tjelesna masa prije trudnoće BMI grupe kg/m <sup>2</sup>	<18.50	39 (8.8)	2 (3.7)
	18.50-24.99	297 (67.3)	33 (61.1)
	25.00-29.99	66 (15.0)	10 (18.5)
	>30.00	16 (3.6)	4 (7.4)
Pre-pregnancy BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.51 ± 3.67	24.10 ± 4.97	.006**

Za 28 ispitanica su nedostajali podaci o nutritivnom statusu prije trudnoće

Podaci su prikazani kao procenat ili srednja vrijednost ± SD.

\* P vrijednost je izračunata pomoću Fisher's exact test,

\*\* P vrijednost je izračunata pomoću Student t-test,

U drugom koraku istraživanja, kada su formirane istraživačka i kontrolna grupa analizirane su i osnovne deskriptivne karakteristike ispitanica. Utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na mjesto boravka, socioekonomski status i pušački status u trudnoći kod ispitanica, Tabela 2.

Tabela 2. Osnovne karakteristike uzorka u odnosu sa dijagnostikovan GDM

Karakteristike uzorka		GDM n=50	Non GDM n= 50	P value
<b>Mjesto boravka</b>	Grad	50	42	0.689*
	Selo	50	58	
<b>Socioekonomsko stanje</b>	Loše	2	2	0.151*
	Prosječno	56	58	
	Dobro	40	30	
	Veoma dobro	0	10	
<b>Pušački status</b>	Ne pušač	88	86	0.767*
	Pušač	12	14	
<b>Fizička aktivnost u slobodno vrijeme</b>	< 10 min	14	12	0.344*
	10-30 min	6	4	
	30min-1h	8	10	
	1-2h	30	24	
	>2h	42	50	
BMI prije početka trudnoće kg/m <sup>2</sup>		23.57 (3.46)	24.56 (4.75)	0.238**

BMI, body mass index; vrijednosti su izražene kao procenti ili srednja vrijednost (SD),

\* p vrijednost je izračunata  $\chi^2$  Fisher testom;

\*\* p vrijednost je izračunata t-testom

Podaci o navikama u ishrani dobijeni su na osnovu frekvencione ankete ishrane. U Tabeli 3 je prikazana uporedna analiza u konzumiranju pojedinih namirnica između ispitanica kojima je u skriningu dijagnostikovan gestacijski dijabetes i kontrolne grupe.

Tabela 3. Uporedna analiza u konzumiranju pojedinih namirnica između ispitanica kojima je u skriningu dijagnostikovan gestacijski dijabetes i kontrolne grupe

Vrsta namirnice	Učestalostkon- zumiranja	GDM n=50	Non GDM n= 50	P value*	Test
<b>Prosječni dnevni unos voća</b>	<2 serviranja	10	22	0.162	$\chi^2$ 13,7 (2)
	Oko 2 serviranja	52	44		
	>2 serviranja	38	34		
<b>Prosječni dnevni unos povrća</b>	<250 g	36	16	0.002	$\chi^2$ 14,4 (2)
	Oko 250 g	52	58		
	>250	12	26		
<b>Sedmični unos ribe</b>	<1 serviranja	80	50	<0.001	$\chi^2$ 13.00 (2)
	Oko 2 serviranja	20	40		
	>2 serviranja	0	10		
<b>Najčešći unos mesa</b>	bijela	70	68	0.579	T test
	Crveno	30	30		
	Ne jedem	0	2		
<b>Vrsta hljeba</b>	bijeli	80	68	0.319	T test
	polubijeli	14	26		
	crni	6	6		
<b>Prosječni dnevni unos mlijeka</b>	Ne pijem	34	26	0.229	
	1 šolja	38	54		
	2 i više	28	20		

\*P vrijednost je izračunata  $\chi^2$  Fisher egzaktim testom i za ordinalne varijable Mantel-Haenszelov hi-kvadrat test

## DISKUSIJA

Rezultati provedenog istraživanja pokazuju da postoji razlika u načinu ishrane između ispitanica sa gestacijskim dijabetesom i ispitanica koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije.

Najznačajniji rizik za pojavu gestacijskog dijabetesa prilikom skrininga za GDM bili su starija životna dob ispitanica i povećan indeks tjelesne mase prije početka trudnoće, koji su dobro poznati i potvrđeni činioci rizika [11].

Kada se vršilo poređenje između ispitanica kojima je dijagnostikovan GDM sa kontrolnom grupom utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u odnosu na mjesto stanovanja i socioekonomsko stanje ispitanica. Niži socioekonomski status je dokazani činilac rizika za hronične bolesti, kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju [25]. Međutim, veza između gestacijskog dijabetesa i socioekonomskog stanja do sada nije jasno potvrđena, a provedene studije dale su različite rezultate [26,27]. Smatra se da je razlog u tome što se različita istraživanja teško mogu međusobno porediti zbog različitih definicija socijalnog statusa koje se koriste, razlike u mjesečnim primanjima, obrazovnom statusu, uticaju porodice, zdravstvenog sistema i uslova stanovanja [25].

U provedenom istraživanju u Republici Srpskoj navika pušenja se nije mogla dovesti u vezu sa pojavom gestacijskog dijabetesa. Podaci istraživanja o povezanosti između pušenja i pojave gestacijskog dijabetesa nisu konzistentni [28]. "The Nurses' Health Study" [29], koja je među prvim većim studijama koje su istraživale vezu između pušenja i pojave GDM, utvrdila je statistički značajno povećan rizik od 40% za pojavu gestacijskog dijabetesa među 1433 žene koje su pušile u poređenju sa 10288 žena koje nikada nisu bile pušači. Slični rezultati zabilježeni

su u istraživanju u Skandinaviji. Žene koje su pušile 10 i više cigareta dnevno imale su veću učestalost poremećaja homeostaze glukoze u krvi i veću učestalost GDM [30]. Nasuprot "The Nurses' Health Study"[29], istraživanja u New York City-u [31] i Washingtonu [32] nisu utvrdila povezanost između pušenja i pojave GDM.

Pozitivni biološki efekti fizičke aktivnosti na metabolizam glukoze i na inzulinsku senzitivnost kod žena su dokazani. Fizička aktivnost utiče na smanjenje nivoa glukoze u krvi, povećava osjetljivost na inzulin, djeluje povoljno na kardiovaskularno zdravlje i pomaže u održavanju optimalne tjelesne mase. Postoje dokazi da je isti efekat fizičke aktivnostim na inzulinsku osjetljivost prisutan i u trudnoći [33].

Poređenjem navika u fizičkoj aktivnosti u našem istraživanju, u slobodno vrijeme između ispitanica sa gestacijskim dijabetesom i u kontrolnoj grupi utvrđeno je da nije bilo razlike u nivou fizičke aktivnosti. U studiji [34], u kojoj je provedena meta analiza više baza podataka o uticaju fizičke aktivnosti na metabolizam glukoze prije trudnoće i u trudnoći utvrđeno je da upražnjavanje redovne fizičke aktivnosti prije trudnoće i na početku trudnoće može pomoći u prevenciji gestacijskog dijabetesa. S druge strane klinička studija koja je provedena 2009. godine koja je uključivala planiranu fizičku aktivnost za trudnice koje su imale prekomjernu tjelesnu masu ili su bile gojazne i imale povećan rizik za GDM u drugom i trećem trimestru, nije pokazala efekat povećane fizičke aktivnosti na vrijednosti glikemije naše, senzitivnost na inzulin ili porođajnu tjelesnu masu [35]. Smatra se da uzrok niskog nivoa fizičke aktivnosti u trudnoći može biti zabrinutost majki za ishod trudnoće, nedovoljno znanja o sigurnom vježbanju i fizičkoj aktivnosti u trudnoći [36].

Poređenjem načina ishrane između ispitanica koje su imale gestacijski dijabetes i ispitanica koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije utvrđeno je da su postojale razlike u navikama u ishrani. Razlika u navikama u ishrani imala je statističku značajnost u učestalosti konzumiranja povrća i ribe. Ispitanice koje su imale fiziološke vrijednosti glikemije konzumirale su češće više od 250g dnevno povrća, u odnosu na ispitanice kojima je dijagnostikovao gestacijski dijabetes. Ispitanice iz kontrolne grupe takođe su konzumirale više voća u odnosu na ispitanice sa GDM, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost. Konzumiranje dovoljne količine voća i povrća je jedan od osnovnih pokazatelja pravilne ishrane. "Nurses' Health Study II" [37] pratila je grupu od 116671 žena (medicinskih sestara) između 24- 44 godine života u periodu od 1989-2001 godine. Cilj istraživanja je bio da utvrdi da li su navike u konzumiranju vlakana iz žitarica, voća i povrća i glikemijski indeks hrane prije trudnoće imale uticaj na pojavu GDM. Nakon 8 godina praćenja (1991-1999. godine), utvrđeno je da je svako povećanje od 10g/dan vlakana u ishrani prije trudnoće bilo povezano sa smanjenjem rizika za GDM 26% (95% CI 9-49). Povećanje svakih 5g/dan u unosu žitarica i povrća smanjivalo je rizik za GDM za 23% (95%CI 9-36) odnosno 26% (95%CI 85-42). U Sjedinjenim Američkim Državama je provedena studija presjeka na uzorku od 177420 žena od 18-44 godine života [38]. Studija je imala za cilj da procijeni neke parametre zdravstvenog ponašanja među ženama reproduktivne dobi sa i bez istorije GDM. U studiji su korišteni podaci iz Sistema istraživanja ponašanja povezanog sa rizičnim činiocima (Behavioral Risk Factor Surveillance System; BRFSS). Preporučeni nivo voća i povrća konzumiralo je oko 4% žena sa GDM i 3,9% žena koje nisu imale GDM. Manje od tri porcije voća i povrća konzumiralo je 36,6% ispitanica sa GDM i 39,5 % bez GDM [38].

Ispitanice sa gestacijskim dijabetesom u našem istraživanju imale su značajno manji unos ribe, manje od jednom sedmično, u odnosu na kontrolnu grupu ( $\chi^2$ 13,7;  $p < 0,001$ ). Riba sadrži biološki visoko vrijedne proteine, visokog stepena iskoristivosti [39]. Riba su izvor

višestruko nezasićenih masnih kiselina. Jedna porcija ribe osigurava ekvivalent od 200-500 mg eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline. Redovno konzumiranje ribe 1-2 puta sedmično je preporuka za pravilnu ishranu [32].

Zbog većeg sadržaja zasićenih masti i holesterola u crvenom mesu, preporuke za pravilnu ishranu su usmjerene na veći unos mesa peradi i ribe u odnosu na crveno meso [40,41]. U Italiji je provedeno istraživanje koje je obuhvatilo 504 trudnice, i koje je imalo za cilj da istraži povezanost između životnog stila i poremećaja tolerancije na glukozu kod žena sa i bez rizika za gestacijski dijabetes. Rezultati su pokazali da je svako povećanje unosa zasićenih masti za 10% u periodu između 24 i 28 nedjelje gestacije bilo povezano sa povećanim rizikom za gestacijski dijabetes, dok je povećanje unosa polinezasićenih masti za svakih 10% smanjivalo rizik za GDM za 15 % [42].

Preporuke za pravilnu ishranu u trudnoći usmjerene su na optimalan unos žitarica cijelog zrna koji treba da iznosi više od polovine u ukupnom dnevnom unosu žitarica u odnosu na rafinisanu žitaricu [40]. Unos žitarica od cijelog zrna kod žena sa gestacijskim dijabetesom može pomoći u održavanju nivoa glikemije zahvaljujući njihovoj ulozi u modifikovanju glikemijskog odgovora, odnosno smanjenju postprandijalnog glikemijskog i inzulinskog odgovora [43].

U našem istraživanju nije bilo razlike između ispitivane i kontrolne grupe u pogledu konzumiranja mlijeka. Preporuke za pravilnu ishranu trudnica [40] podrazumjevaju konzumiranje najmanje tri porcije poluobranog ili obranog mlijeka ili mliječnih proizvoda na dan.

Nekoliko objavljenih kontrolisanih i prospektivnih kohortnih studija proučavale su povezanost u načinu ishrane i riziku za pojavu gestacijskog dijabetesa [44-46]. Većina studija potvrđuje da je ishrana sa niskim sadržajem vlakana, visokim sadržajem prostih ugljenih hidrata odlikovana visokim glikemijskim indeksom bila povezana sa povećanim rizikom za nastanak GDM [44-46].

Medicinska nutritivna prevencija može da samnji rizik za pojavu gestacijskog dijabetesa ili da odloži pojavu gestacijskog dijabetesa [47].

## ZAKLJUČAK

Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na to da životni stil, prvenstveno način ishrane i fizička aktivnost mogu uticati na rizik za nastanak gestacijskog dijabetesa. Budući da se radi o činiocima rizika na koje se može uticati, važno je savjetovanje trudnica i žena koje planiraju trudnoću o značaju pravilne ishrane i fizičke aktivnosti. Neophodno je da kreatori zdravstvenih politika i javnozdravstvene ustanove intervenišu sa ciljem provođenja edukacija o zdravim životnim stilovima među trudnicama i ženama koje planiraju trudnoću. Navedene aktivnosti mogu smanjiti rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa i tako unaprijediti zdravlje i majke i djeteta.



## LITERATURA

- [1] World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013 [cited 2017 Jan 12], Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/)
- [2] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2006.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40 Suppl 1:S11–24. [10.2337/dc17-S005]
- [4] National Diabetes Fact Sheet, 2011. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [Internet]. Atlanta (USA): National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. [cited 2017 Jan 12]. Available from: [https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2011.pdf](https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf)
- [5] Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2078-83.
- [6] Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *In J Women's Health*. 2010;2:339-51
- [7] Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health* 2011;3:367-73
- [8] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:S45–S46.
- [9] Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet Med*. 2012; 29(7):844–54.
- [10] Nielsen KK, de Courten M, Kapur A. The urgent need for universally applicable simple screening procedures and diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus-lessons from projects funded by the World Diabetes Foundation. *Glob Health Action*; 2012;5
- [11] World Health Organization. Global Report on diabetes. Geneva (Switzerland) World Health Organization; 2016. [cited 2017 Jan14]. Available from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)
- [12] Cuilin Zhang and Yi Ning. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec; 94(6 Suppl): 1975S–1979S. 2011 May 25. doi: 10.3945/ajcn.110.001032 PMID: PMC3364079
- [13] World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003.
- [14] Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2223-30
- [15] Wang, Y. Storlien, L.H. Jenkins, A.B. Tapsell, L.C. Jin, Y. Pan, J.F. Shao, Y.F. Calvert, G.D. Moses, R.G. Shi, H.L. et al. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2000. 23; 460–464.
- [16] Saldana, T.M. Siega-Riz, A.M. Adair L.S. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 479–486.
- [17] Dayeon Shin, Kyung Won Lee and Won O. Song. Dietary Patterns during Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2015;7: 9369–9382; doi:10.3390/nu7115472
- [18] World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011. [PMID: 26269877]
- [19] World Medical Association. Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subject. Ferney-Voltaire Cedex (FR): World Medical Association; 2013. [PMID: 124332198]
- [20] World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, Vol. 854).
- [21] International Diabetes Federation. IDF Clinical Guideline Task Force. Global guideline on pregnancy and diabetes. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2009.
- [22] What I need to know about gestational diabetes. National Diabetes Information Clearinghouse [Internet]. Bethesda (USA): US Department of Health and Human Services. National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases. 2013 [cited 2013 Nov 14]., Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/gestational/index.aspx#3>
- [23] Teh TW, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(1):26-30.
- [24] Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Istraživanje zdravlja stanovništva Republike Srpske. Banja Luka (Bosna i Hercegovina): Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske; 2011.
- [25] Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Nov; 28 Suppl 3():S2-9.
- [26] Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, Shcherbatykh IY, Samelson R, Bell E, Zdeb M, McNutt LA. Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study. *Am J Public Health*. 2007 Jan; 97(1):163-70
- [27] Clausen T, Øyen N, Henriksen T. Pregnancy complications by overweight and residential area. A prospective study of an urban Norwegian cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85(5):526-33).
- [28] U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Washington (DC;USA): Department of Health and Human Services, 2001.
- [29] Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997;278(13):1078–83.
- [30] Zaren B, Lindmark G, Wibell L, Folling I. The effect of smoking on glucose homeostasis and fetal growth in pregnant women. *Ups J Med Sci*. 2000;105(1):41–56.
- [31] Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol*. 1992;135(9):965–73.
- [32] Heckbert SR, Stephens CR, Daling JR: Diabetes in pregnancy: maternal and infant outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1988;2(4):314–26.
- [33] Fatereh Momeni Javid, Masoumeh Simbar, Mahrokh Dolatian, Hamid Alavi Majd, and Zohre Mahmoodi. A Comparative Study on Dietary Style and Physical Activity of Women With and Without Gestational Diabetes. *Acta Medica Iranica*, 2016;Vol. 54, No. 10

- [34] Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical Activity Before and During Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:223-9
- [35] Oostdam N, van Poppel MN, Eekhoff EM, Wouters MG, van Mechelen W. Design of FitFor2 study: the effects of an exercise program on insulin sensitivity and plasma glucose levels in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:1.
- [36] Noohi E, Nazemzadeh M, Nakhei N. The study of knowledge, attitude and practice of puerperal women about exercise during pregnancy. *Iran J Nurs* 2010;23:64-72.
- [37] He K, Hu FB, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Liu S. Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *Int J Obes*. 2004;28(12):1569-74.
- [38] Kiefer EC, SincoB, Kim C. Health behaviors among women of reproductive age with and without a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1788-93.
- [39] U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans*. 8<sup>th</sup> Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
- [40] American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association, *Diabetes Care*. 2008;31:61-78.
- [41] World Health Organization. CINDI dietary guide. Copenhagen (Denmark): World Health Organization; 1999.
- [42] Bo.S.Menato,G.Lezo,A.Signorile,A.Bardelli,C.deMichieli,F.Massobrio,M.Pagano,G. Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2001, 44, 972–978
- [43] Novaković B, Miroslavljević M. Higijena ishrane. Drugo preštampano izdanje. Novi Sad (Srbija): Medicinski fakultet; 2005.
- [44] Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):479–86.
- [45] Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(11): 2604–13.
- [46] Hwang YJ, Park BK, Park S, Kim SH. A comparative study of eating habits and food intake in women with gestational diabetes according to early postpartum glucose tolerance status. *Diabetes Metab J*. 2011;35(4):354–63.
- [47] Morrison MK, Collins CE, Lowe JM. Dietetic practice in the management of gestational diabetes mellitus: A survey of Australian dietitians. *Nutrition & Dietetics*. 2011;68(3):189-94.

## RAZLIKE U ZDRAVSTVENOM PONAŠANJU ZDRAVE ODRASLE POPULACIJE I POPULACIJE OBOLJELE OD DIJABETESA U REPUBLICI SRPSKOJ

### DIFFERENCES IN THE HEALTH BEHAVIOR OF HEALTHY ADULT POPULATION AND POPULATION SUFFERING FROM DIABETES IN REPUBLIC OF SRPSKA

D.Stojisavljević<sup>1,3</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2,3</sup>, Lj. Stanivuk<sup>1,3</sup>, Lj. Jandrić<sup>1</sup>

1 JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

2 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Uvod. Odsustvo zdravstvenog ponašanja, odnosno prisustvo rizičnog ponašanja, doprinosi razvoju hroničnih nezaraznih oboljenja. Cilj ovog rada je prikazati razlike u zdravstvenom ponašanju zdrave odrasle populacije i osoba oboljelih od dijabetesa u Republici Srpskoj.

Metod. Istraživanje predstavlja dio ispitivanja zdravstvenog stanja stanovništva Republike Srpske koje je provedeno po tipu studije presjeka na teritoriji Republike Srpske u periodu septembar 2010 – juni 2011. godine. Zdravstveno ponašanje ispitanika je procijenjeno primjenom upitnika. Za potrebe israživanja je analiziran i indeks ishrane i izračunat je indeks tjelesne mase. U cilju dobijanja potpunije slike o zdravstvenom stanju ispitanika izvršeno je i mjerenje krvnog pritiska i određene su vrijednosti osnovnih biohemijskih pokazatelja. Navedeni pokazatelji su poslužili za procjenu zdravstvenog ponašanja i zdravlja u okviru izračunavanja kardiovaskularnog zdravlja prema preporukama Američke asocijacije za srce iz 2010. godine.

Rezultati. Istraživanjem je obuhvaćeno 4170 ispitanika  $\geq 18$  godina, od čega je oboljelih od dijabetesa bilo 254 (6,1%). Osobe oboljele od dijabetesa su u većem procentu bile žene, osobe starije od 40 godina, nižeg obrazovanja, koje žive u bračnoj/vanbračnoj zajednici, neaktivne su i uglavnom nisu dostigle ciljne vrijednosti za biohemijske parametre koje pratimo kod oboljelih od dijabetesa. Statistički u značajno većem procentu oboljeli od dijabetesa su imali prisutne idealne vrijednosti za indeks ishrane i u većem procentu su nepušači i bivši pušači, ali su istovremeno u većem procentu predgojazni i gojazni i znatno su manje fizički aktivni u odnosu na zdravu populaciju. Oboljeli od dijabetesa su u većem procentu imali i loše vrijednosti za sve posmatrane faktore zdravlja. Najučestalije su imali zastupljene loše vrijednosti za šećer u krvi (53,2%: 3,5%), potom neregulisan krvni pritisak (44,5%: 27,3%) i na kraju loše vrijednosti za holesterol (28,0%: 20,3%).

Zaključak. Osobe oboljele od dijabetesa imaju u statistički značajno većem procentu prisutne idealne vrijednosti za indeks ishrane i u većem procentu su nepušači i bivši pušači, ali su istovremeno u većem procentu predgojazni i gojazni i znatno su manje fizički aktivni u odnosu na zdravu populaciju.

Ključne riječi: Zdravstveno ponašanje, dijabetes, odrasli

## ABSTRACT

**Introduction.** The absence of health behavior and the presence of risk behavior, contribute to the development of chronic non-communicable diseases. The aim of this paper is to show the differences in health behavior of healthy adult population and people with diabetes in the Republic of Srpska.

**Method.** The research is part of national health surveys. It was conducted as a cross-sectional study within territory of the Republic of Srpska in the period September 2010 - June 2011. Health behavior of subjects was assessed using the questionnaire. For the purpose of researching, we analyzed diet index and calculated body mass index. In order to obtain a more complete picture of the health status of patients we conducted the measurement of blood pressure and analyzed basic biochemical indicators. These indicators have been used for the assessment of health behavior and health in the context of calculating cardiovascular health as recommended by the American Heart Association in 2010.

**Results.** The survey included 4170 respondents aged over 18 years. There were 254 (6.1%) diabetic subjects. People with diabetes were at higher percentage women, people older than 40 years, with lower education, who live in a married / common-law marriage, inactive and mostly did not reached the target value of biochemical parameters that we monitored in patients with diabetes.

The prevalence of people with ideal diet scores was the highest in group with diabetes compared with group without diabetes ( $p < 0.001$ ). In higher percentage they were non-smokers and former smokers, but at the same time, they were in higher percentage overweight and obese and less physically active compared to the healthy population. The prevalence of poor value for all observed biochemical parameters was higher in patients with diabetes compared to healthy population. The most frequent were registered poor value for blood sugar (53.2%: 3.5%) unregulated blood pressure (44.5%: 27.3%), and at the end poor values for cholesterol (28.0%: 20.3%).

**Conclusion.** People with diabetes had in significantly higher percentage ideal values for the diet scores. In higher percentage they were non-smokers and former smokers, but at the same time, they were in higher percentage overweight and obese and less physically active compared to the healthy population.

Key words: Health behavior, diabetes, adult

## UVOD

Dijabetes sa sobom nosi značajan teret za zdravstveni sistem budući da se radi o oboljenju koje se uglavnom otkrije kada je uznapredovalo i dovelo do nastanka mikro i makrovaskularnih komplikacija.

Prema posljednjem izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (u daljem tekstu SZO) procjenjuje se da je u 2014. godini 422 miliona odrasle populacije u svijetu živjelo sa dijabetesom [1]. Broj oboljelih od dijabetesa četverostruko se povećao u posljednje tri dekade (108 miliona, 1980: 422 miliona 2014) u svijetu.

Prevalenca dijabetesa u Bosni i Hercegovini takođe ima trend rasta u periodu od 1980. godine i uočava se da je gotovo dvostruko viša u 2014. godini (5,0%, 1980: 9,3%, 2014). Dijabetes se u BiH učestalije javlja kod muškaraca nego kod žena [2].

Prema podacima iz publikacije Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske, 2014. [3] prevalencija dijabetesa u Republici Srpskoj u 2014. godini bila je 3,1%.

Kako se radi o preventabilnom oboljenju praćenje i kontrola faktora zdravstvenog ponašanja i zdravstvenih faktora zauzima značajno mjesto u njegovom upravljanju.

## CILJ

Cilj rada je prikazati razlike u zdravstvenom ponašanju zdrave odrasle populacije i osoba oboljelih od dijabetesa u Republici Srpskoj.

## METOD

Istraživanje predstavlja dio ispitivanja zdravstvenog stanja stanovništva Republike Srpske koje je provedeno po tipu studije presjeka na teritoriji Republike Srpske u periodu septembar 2010 – juni 2011. godine. Istraživanje je obuhvatilo populaciju Republike Srpske starosti 18 i više godina. Istraživanjem je obuhvaćeno 4500 ispitanika od čega je analiza izvršena za 4170. Od 4170 ispitanika uključenih u istraživanje njih 254 (6,1%) je izjavilo da boluje od šećerne bolesti koja je dijagnostikovana od strane ljekara.

Zdravstveno ponašanje ispitanika je procijenjeno primjenom upitnika, na osnovu kojeg su utvrđene navike u ishrani i upražnjavanju fizičkih aktivnosti, kao i navike vezano za upotrebu duvana i duvanskih prerađevina. Za potrebe israživanja je analiziran i indeks ishrane zdrave i oboljele populacije, kao i antropometrijski pokazatelji (tjelesna visina i masa i obim struka) i izračunat je indeks tjelesne mase. Na osnovu dobijenih vrijednosti za indeks tjelesne mase izvršena je procjena stanja uhranjenosti, a na osnovu dobijenih vrijednosti za obim struka utvrđeno je prisustvo/odsustvo abdominalnog tipa gojaznosti. U cilju dobijanja potpunije slike o zdravstvenom stanju ispitanika i uopšte zdravstvenom ponašanju izvršeno je i mjerenje krvnog pritiska i određene su vrijednosti osnovnih biohemijskih pokazatelja iz kapilarne krvi (nivoa šećera u krvi i nivoa ukupnog holesterola) primjenom prenosnog aparata ACCUTREND Plus GCTL, firme ROCHE. Navedeni pokazatelji su poslužili za procjenu zdravstvenog ponašanja i zdravlja u okviru izračunavanja kardiovaskularnog zdravlja prema preporukama Američke asocijacije za srce iz 2010. godine [4].

## REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 4170 ispitanika starijih od 18 godina, od čega je oboljelih od dijabetesa bilo 254 (6,1%). U istraživanju su u većem procentu bile zastupljene žene 2250 (54,0%) nego muškarci 1920 (46,0%), kako u ukupnom uzorku, tako i u populaciji oboljelih od dijabetesa (žene 145 (57,1%):109 (42,9%) muškarci). Posmatrano u odnosu na druge demografske parametre uočava se da se dijabetes češće javlja kod osoba sa nižim nivoom obrazovanja (57,9%) u bračnoj ili vanbračnoj zajednici (65,0%) i kod neaktivnih osoba (44,5%), tabela 1.

## 1. Demografske karakteristike uzorka

Karakteristike	Učestalost/vrijednost		
	Sa dijabetesom	Bez dijabetesa	Ukupno
<b>Pol, N (%)</b>			
Žene	145 (57,1)	2105 (53,8)	2250 (54,0)
Muškarci	109 (42,9)	1811 (46,2)	1920 (46,0)
<b>Obrazovanje, N (%)</b>			
Niže	147 (57,9)	1547 (39,6)	1694 (40,7)
Srednje	82 (32,3)	1994 (51,0)	2076 (49,8)
Više/visoko	25 (9,8)	370 (9,5)	395 (9,5)
<b>Bračni status, N (%)</b>			
Živim u bračnoj/van-bračnoj zajednici	165 (65,0)	2574 (65,9)	2739 (65,9)
Neoženjen/a, razveden/a, udovac/ica	89 (35,0)	1330 (34,1)	1419 (34,1)
<b>Radni status, N (%)</b>			
Zaposlen	34 (13,5)	1200 (30,7)	1234 (29,6)
Neaktivan*	196 (77,8)	1724 (44,5)	1938 (46,5)
Nezaposlen	22 (8,7)	972 (24,8)	994 (23,9)

\*penzioneri, domaćice, studenti, nesposobni za rad

Ukoliko posmatramo starosnu distribuciju uočavamo da se dijabetes uglavnom javlja kod osoba iznad 40 godine (96,9%) i da je najučestaliji u dobi iznad 65 godina (52,8%), tabela 2.

Tabela 2. Starosna distribucija ispitanika

Karakteristike	Učestalost/vrijednost		
	Sa dijabetesom	Bez dijabetesa	Ukupno
<b>Dob, N (%)</b>			
18-39	8 (3,1)	1244 (31,8)	1252 (30,0)
40-64	112 (44,1)	1818 (46,4)	1930 (46,3)
≥ 65	134 (52,8)	854 (21,8)	988 (23,7)

## Zdravstveno ponašanje ispitanika

Posmatrano u odnosu na zdravstveno ponašanje ispitanika uočavamo da osobe oboljele od dijabetesa imaju u statistički značajno većem procentu prisutne idealne vrijednosti za indeks ishrane i da su u većem procentu nepušači i bivši pušači. S druge strane, ukoliko kod oboljelih od dijabetesa posmatramo loše vrijednosti za faktore zdravstvenog ponašanja (rizično ponašanje), uočavamo da su oni u većem procentu predgojazni i gojazni i znatno su manje fizički aktivni u odnosu na zdravu populaciju. Preko 2/3 ispitanika (60,6%) oboljelih od dijabetesa ne primjenjuje fizičku aktivnost u skladu sa preporukama. Iako, u odnosu na zdravu populaciju u statistički značajno većem procentu imaju prisutan idealan (17,7%:3,5%) i intermedijaran indeks ishrane (50,8%:33,5%) njihova tjelesna masa nije adekvatno regulisana što govori u prilog o značajnijem uticaju udružene primjene fizičke aktivnosti i pravilne ishrane na održavanje tjelesne mase u odnosu na izolovanu pravilnu primjenu jedne ili druge navike. Nije zanemarljiv

podatak i da je 1/3 (37,4%) zdrave populacije predgojazna, a 1/5 (19,9%) gojazna budući da prisustvo predgojaznosti i gojaznosti uz neadekvatno upražnjavanje fizičke aktivnosti u skladu sa preporukama predstavlja put ka razvoju dijabetesa tip 2, tabela 3.

Tabela 3. Prevalenca faktora zdravstvenog ponašanja

Faktor zdravstvenog ponašanja	Učestalost			p
	Sa dijabetesom	Bez dijabetesa	Ukupno	
<b>Pušenje br (%)</b>				
Nepušač	141 (55,5%)	2111 (53,9%)	2252(54,0%)	<0,001
Bivši pušač	70(27,6%)	585 (14,9%)	655 (15,7%)	
Pušač	43 (16,9%)	1220 (31,2%)	1263 (30,3%)	
<b>Indeks ishrane (%)</b>				
Idealan (≥26)	45(17,7)	138 (3,5)	183 (4,4)	<0,001
Intermedijaran (21–25)	129 (50,8)	1313 (33,5)	1442 (34,6)	
Loš(<21)	80 (31,5)	2465 (62,9)	2545 (61,0)	
<b>Fizička aktivnost (%)</b>				
Aktivan	71 (28,0)	1649 (42,1)	1720 (41,2)	<0,001
Srednje aktivan	29 (11,4)	806 (20,6)	835 (20,0)	
Neaktivan	154 (60,6)	1461 (37,3)	1615 (38,7)	
<b>Stanje uhranjenosti (%)</b>				
Idealan	45(18,3)	1623 (42,7)	1668(41,2)	<0,001
Intermedijaran	97 (39,4)	1419(37,4)	1516 (37,5)	
Loš	104 (42,3)	756 (19,9)	860 (21,3)	

Ukoliko posmatramo zdravstvene faktore, prema definiciji AHA čije vrijednosti su direktno uslovljene faktorima zdravstvenog ponašanja, ukoliko izuzmemo nepromjenjive faktore, uočavamo da osobe oboljele od dijabetesa u statistički značajno većem procentu imaju zastupljene loše vrijednosti za sve posmatrane faktore zdravlja u odnosu na zdravu populaciju. Najučestalije su zastupljene loše regulisane vrijednosti za šećer u krvi (53,2%:3,5%), potom neregulisan krvni pritisak (44,5%:27,3%) i na kraju loše vrijednosti za holesterol (28,0%:20,3%), tabela 4. Abdominalna gojaznosti u skladu sa IDF kriterijumima zabilježena je u ukupnom uzorku kod 3/5 (60,4%) ispitanika značajno češće (p<0,001) kod osoba oboljelih od dijabetesa u odnosu na zdravu populaciju (83,5%:58,9%), tabela 4.

Tabela 4. Prevalencija zdravstvenih faktora

Zdravstveni faktor	Učestalost			p
	Sa dijabetesom	Bez dijabetesa	Ukupno	
<b>Šećer u krvi (%)*</b>				
Idealan	22(8,8)	3064 (80,4)	3086 (76,0)	
Intermedijaran	95 (38,0)	624 (16,4)	719 (17,7)	<0,001
Loš	133 (53,2)	125 (3,3)	258 (6,3)	
<b>Ukupan holesterol (%)*</b>				
Idealan	70 (28,0)	1807 (47,4)	1877 (46,2)	
Intermedijaran	110 (44,0)	1231 (32,3)	1341 (33,0)	<0,001
Loš	70 (28,0)	776 (20,3)	846 (20,8)	
<b>Krvni pritisak (%)*</b>				
Idealan	5(2,0)	610 (15,6)	615 (14,7)	
Intermedijaran	136 (53,5)	2238 (57,2)	2374 (56,9)	<0,001
Loš	113 (44,5)	1068 (27,3)	1181(28,3)	
<b>Obim struka (%)**</b>				
Dobar	42 (16,5)	1608 (41,1)	1650 (39,6)	
Loš	212 (83,5)	2308 (58,9)	2520 (60,4)	<0,001

\*granične vrijednosti definisane u skladu sa AHA kriterijumima [4]

\*\*granične vrijednosti definisane prema IDF definiciji [5]

## DISKUSIJA

U istraživanju je utvrđena prevalencija od 6,1% oboljelih od dijabetesa što odgovara očekivanoj prevalenciji za navedeno oboljenje, ukoliko uzmemo u obzir procijenjeno kretanje dijabetesa u svijetu i okruženju od 4,0% do 6,0%. Prevalencija dijabetesa u Bosni i Hercegovini je imala trend rasta u periodu od 1980. godine i prema podacima iz 2014. godine se uočava da se ona gotovo udvostručila (5,0%, 1980: 9,3%, 2014) [2]. Dijabetes se u BiH učestalije javlja kod muškaraca nego kod žena [2], dok je u našem istraživanju utvrđeno da je dijabetes učestalije prisutan kod žena, što je utvrđeno i u istraživanju provedenom 2015. godine u Republici Srpskoj sa populacijom oboljelom od dijabetesa [5].

Prema podacima iz publikacije Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske, 2014. [3] i Registra za dijabetes prevalencija dijabetesa u Republici Srpskoj u 2014. godini bila je 3,1% što ne odgovara stvarnom stanju rasprostranjenosti ovog oboljenja kod nas, jer se procjenjuje u odnosu na okruženje i trend kretanja da je prevalencija između 4,0% i 6,0%, što i odgovara prevalenciji koju smo utvrdili.

Posmatrano u odnosu na osnovne socio-demografske pokazatelje uočavamo da se dijabetes u našem istraživanju uglavnom javlja kod osoba iznad 40 godine starosti, kod osoba sa nižim i srednjim nivoom obrazovanja i neaktivnih osoba što je uočeno i u istraživanju provedenom u 2015. godini u Republici Srpskoj [6].

Budući da zdravstveno ponašanje zauzima vrlo bitan aspekt razmatranja u primordijalnoj i primarnoj prevenciji u cilju stavljanja zdravog okruženja i sprečavanju razvoja faktora rizika, u sekundarnoj prevenciji u sprečavanju nastanka oboljenja, a u tercijarnoj prevenciji u boljem upravljanju oboljenjem i prevenciji komplikacija u daljoj diskusiji će biti razmotreni vodeći faktori rizika.

Američka asocijacija za dijabetes posebnu pažnju posvećuje aspektu upravljanja životnim stilom i razvoju zdravih navika te promjeni stečenih navika. Posebnu pažnju posvećuje medicinskoj nutritivnoj terapiji unutar koje poseban akcenat stavlja na kontrolu tjelesne mase, uravnoteženu ishranu i pravilan izbor nutritivno vrijednih namirnica koje će obezbijediti adekvatan unos ugljenih hidrata, bjelancevina i masti, kao i zaštitnih materija, smanjenje unosa soli, zasićenih i trans masti i kontrolisanu upotrebu alkohola [7, 8, 9, 10, 11].

Kao i u svijetu i u BiH porast dijabetesa prati i porast rizičnih faktora. Prema procjeni SZO [2] u BiH svaka druga odrasla osoba ima prekomjernu tjelesnu masu (54,6%), a svaka peta je gojazna (19,2%) i fizički inaktivna (20,6%). U Republici Srpskoj prema podacima posljednje studije presjeka koja je provedena u 2010. godini preko polovine odraslog stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu (57,6%), dok je petina njih gojazna (21,6%) [13]. U istraživanju provedenom u Republici Srpskoj u 2015. godini [7] više od 1/3 ispitanika (38,8%) je bilo predgojazno, a gotovo polovina gojazna (48,6%). U našem istraživanju dobili smo vrlo slične rezultate. Preko 2/5 osoba oboljelih od dijabetesa je gojazno (42,3%), a gotovo 2/5 je predgojazno (39,4%). Ukoliko posmatramo drugi parametar za procjenu stanja uhranjenosti, obim struka, uočavamo da preko 4/5 ispitanika oboljelih od dijabetesa (83,5%) ima abdominalnu gojaznost i da je gotovo svaka druga zdrava odrasla osoba u Republici Srpskoj u riziku da razvije dijabetes tip 2 budući da ima registrovanu abdominalnu gojaznost (58,9%). Ukoliko naše rezultate uporedimo sa rezultatima istraživanja provedenog u 2015. godini kod osoba sa šećernom bolešću uočavamo vrlo sličnu prevalencu abdominalne gojaznosti (90,6%) kao i u našem istraživanju [6].

Posmatrano u odnosu na indeks ishrane uočavamo da se ispitanici oboljeli od dijabetesa ne pridržavaju dosljedno preporuka u pogledu ishrane odnosno svega 17,7% ispitanika ima idealan indeks ishrane u odnosu na gotovo 1/3 ispitanika (30,3%) koja ima loš, odnosno polovinu ispitanika (50,8%) koja ima intermedijaran indeks ishrane. Vrlo slični rezultati su uočeni i u istraživanju provedenom 2015. godine [6].

Fizička aktivnost zauzima značajno mjesto u prevenciji oboljenja i unapređenju zdravlja uopšte. Redovna fizička aktivnost može doprinijeti regulisanju vrijednosti šećera u krvi, redukovati rizik od kardiovaskularnih oboljenja, doprinijeti gubitku tjelesne mase te poboljšati opšte stanje pacijenata oboljelih od dijabetesa [7,13-15]. U našem istraživanju je uočeno da je preko 3/5 ispitanika oboljelih od dijabetesa (60,6%) potpuno neaktivno, dok se njih 28,0% bavi fizičkim aktivnostima u skladu sa preporukama. U istraživanju provedenom u 2015. godini se uočavaju nešto bolji rezultati u pogledu upražnjavanja fizičkih aktivnosti u skladu sa preporukama, budući da je utvrđeno da se 1/3 ispitanika (35,6%) svakodnevno bavi fizičkim aktivnostima u trajanju od 30 minuta pri kojoj se zaduva ili oznoji [6]. Ukoliko posmatramo zdravu populaciju u našem istraživanju uočavamo da svega 2/5 ispitanika (42,1%) redovno upražnjava fizičku aktivnost u skladu sa preporukama.

Ukoliko razmotrimo podatke dobijene za dva faktora rizičnog ponašanja, odsustvo fizičke aktivnosti i nepravilnu ishranu, jasno se može zaključiti zbog čega je preko 2/5 ispitanika oboljelih od dijabetesa gojazno i više od polovine ima ukupno povećanu tjelesnu masu (predgojazno i gojazno).

Pušenje povećava rizik od razvoja kardiovaskularnog događaja, dovodi do prijevremenog umiranja i povećava šansu za razvoj mikrovaskularnih komplikacija kod osoba oboljelih od dijabetesa. Pacijentima oboljelim od dijabetesa se u pravilu savjetuje prestanak pušenja. U našem istraživanju je utvrđeno da 1/6 ispitanika (16,9%) puši. Slični rezultati (15,1%) su uočeni i u istraživanju provedenom u 2015. godini [6].

Ukoliko posmatramo dobijene biohemijske parametre u procjeni zdravlja uočavamo da su loše vrijednosti za sva tri posmatrana biohemijska parametra statistički značajno češće prisutna, pri čemu su najučestalije registrovane loše vrijednosti šećera u krvi (53,2%), što ukazuje na lošu glikemijsku kontrolu i upravljanje šećernom bolešću. U istraživanju istraživača u Indiji utvrđeno je da 2/5 ispitanika (41,8%) ima loše regulisane vrijednosti šećera u krvi, a poremećen lipidni status 74,5% ispitanika [16]. Ukoliko loše regulisane vrijednosti za šećer u krvi ( $\geq 126 \text{ mg/dL}$  ili  $\geq 6,5 \text{ mmol/L}$ ) posmatramo kao loše regulisan HbA1c ( $\geq 6,5\%$ ) [16] uočavamo da 53,2% ispitanika sa dijabetesom i gotovo petina (19,9%) bez dijabetesa ima loše regulisanu glikemiju. Ukoliko naše rezultate uporedimo sa rezultatima istraživanja provedenim u Republici Srpskoj u 2015. godini uočavamo da su stvarno utvrđene vrijednosti za HbA1c  $\geq 6,5\%$  u tom istraživanju zabilježene u višem procentu (61,8%).

Vrijednosti holesterola iznad 5,0 mmol/L (loše i intermedijarne vrijednosti) u našem istraživanju utvrđene su kod 72,0% ispitanika oboljelih od dijabetesa, što odgovara rezultatima utvrđenim u istraživanju 2015. godine u Republici Srpskoj (71,9%). U radu Gakidoua i saradnika [17], koji su razmatrali rezultate nacionalnih istraživanja provedenih u sedam zemalja izabranih metodom slučajnog uzorka, utvrđena hiperholesterolemija među pojedincima sa dijabetesom bila je iznad 55,0%, i bila je vrlo slična u šest od sedam država koje su učestvovala u istraživanju, izuzev u Meksiku, gdje je registrovana kod 1/3 ispitanika (35,0%). Loše regulisane vrijednosti za krvni pritisak u našem istraživanju zabilježene su kod 44,5% ispitanika što odgovara rezultatima dobijenim u istraživanju iz 2015. godine gdje je prevalenca hipertenzije kod oboljelih od dijabetesa bila (44,1%) [6]. U radu Gakidoua i saradnika najbolje regulisane vrijednosti za krvni pritisak kod oboljelih od dijabetesa sa hipertenzijom postignute su kod ispitanika u Sjedinjenim Američkim Državama (38% muškarci i 25% žene), dok je u ostalih šest država koje su učestvovala u istraživanju ciljna vrijednost za krvni pritisak dostignuta kod manje od 15,0% ispitanika [18].

## ZAKLJUČAK

Prevalencija dijabetesa u Republici Srpskoj je 6,1% što odgovara prevalenciji dijabetesa u svijetu i u okruženju.

Osobe odboljele od dijabetesa su u većem procentu žene, osobe starije od 40 godina, nižeg obrazovanja, koje žive u bračnoj/vanbračnoj zajednici i koje su neaktivne.

Rizično ponašanje osoba oboljelih od dijabetesa zabilježeno je u visokom procentu što ukazuje na loše provođenje mjera sekundarne prevencije i na loše upravljanje oboljenjem. U prilog navedenom ide i ne dostizanje ciljnih vrijednosti za posmatrane biohemijske parametre kod oboljelih od dijabetesa, sa posebnim osvrtom na loše regulisane vrijednosti šećera u krvi, odnosno HbA1c, koji su zabilježeni kod polovine oboljelih od dijabetesa, loše regulisane vrijednosti za krvni pritisak i visok procenat predgojaznih i gojaznih osoba oboljelih od dijabetesa.

Svaki peti odrasli stanovnik Republike Srpske je gojazan, a svaki treći je predgojazan, neaktivan i pušač. Loše regulisan krvni pritisak ima gotovo svaki treći odrastao stanovnik Republike Srpske, a svaki peti loše regulisan holesterol.

Navedeni rezultati ukazuju na postojanje visokog rizika za povećanje broja oboljelih od dijabetesa u narednom periodu, kao i povećanje učestalosti komplikacija kod oboljelih od dijabetesa.

Neophodno je izvršiti revidiranje stručno-metodološkog uputstva za rano otkrivanje i prevenciju faktora rizika, kao i izraditi akcioni plan za unapređenje dijabetološke zaštite u Republici Srpskoj sa posebnim akcentom na edukaciju i promjene ponašanja oboljelih od dijabetesa.

## LITERATURA

- [1] WHO. Global report on diabetes. World Health Organization 2016. <http://www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>;
- [2] WHO. Diabetes country profiles, 2016. World Health Organization 2016. [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/bih\\_en.pdf](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/bih_en.pdf);
- [3] Šiljak S, Štrkić D, Jandrić Lj, Bratić R, Danojević D, Grujić Rudić V i sar. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske u 2014. godini. 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);
- [4] Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CV, Rosamond WD. American Heart Association strategic planning task force and statistics committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010; 121(4):586–613;
- [5] The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>, preuzeto:09.12.2011
- [6] Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Procjena kvaliteta glikoregulacije i prisustva vaskularnih komplikacija u osoba sa šećernom bolešću u Republici Srpskoj. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. JZU Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka, 2015;
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Lifestyle Management. Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1): S33–S43;
- [8] Office of Disease Prevention and Health Promotion, U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans: 2015–2020*. 8th ed. Available from <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Accessed 17 October 2016;
- [9] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290;
- [10] Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78(Suppl.):617S–625S;
- [11] Forouhi NG, Imamura F, Sharp SJ, et al. Association of plasma phospholipid n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with type 2 diabetes: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med* 2016;13:e1002094
- [12] Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134–1145;
- [12] Matović Miljanović S, Grozdanov J, Božanić V, Bojanić J, Stojisavljević D, Šiljak S i sar. Istraživanje zdravlja stanovništva Republike Srpske. Izvještaj o rezultatima istraživanja. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2011;

- [13] Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1433-8;
- [14] Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27;
- [15] Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005;165(18):2114-20;
- [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* 29 (11), 2341-2348;
- [17] Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53. doi:10.1210/jc.2007-2174 PMID:1846056
- [18] Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, 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.

## POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA SA POJAVOM KARDIOVASKULARNIH BOLESTI I DIJABETASA

### THE ASSOCIATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME AND THE OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND DIABETES

V. Petrović<sup>1,2</sup>, S. Popović-Pejičić<sup>2,3</sup>, Lj. Stanivuk<sup>2,4</sup>

1 JZU Dom zdravlja Banja Luka,

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

3 Univerzitetska bolnica, Klinički centar Republike Srpske

4 Institut za javno zdravstvo Republike Srpske

**Uvod:** Iako su identifikovani mnogobrojni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB), osim onih uključenih u dostupne modele za procjenu KV rizika, njihov doprinos je generalno skroman. Gojaznost i dijabetes (DM) poprimaju razmjere epidemije u svijetu i doprinose povećanju KV rizika. U Evropi su ustanovljene smjernice za sistematičnu procjenu koronarnog rizika SCORE (*engl. Systematic COronary Risc Evaluation*). Faktori rizika za KVB i DM tip 2 se javljaju češće zajedno, u grupi, nego pojedinačno. Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup faktora rizika za nastanak KVB i DM tip 2, te predstavlja povećan rizik od KVB i DM tip 2.

**Cilj** istraživanja je bio da se utvrdi pojava MS u zavisnosti od prisutnih faktora rizika za KVB kod odraslih građana Banje Luke, te njegova povezanost sa stepenom KV rizika.

**Metode:** Od 685 slučajno izabranih ispitanika bilo je 348 (50,80%) muškaraca i 337 (49,20%) žena. Za potrebe istraživanja napravljen je upitnik u koji su unošeni podaci anketiranja, fizikalnog pregleda i laboratorijskih analiza, kao i rezultati HEARTSCORE elektronskih tablica za procjenu KV rizika. MS je procjenjivan definicijom Internacionalnog udruženja za dijabetes (IDF).

**Rezultati:** Najzastupljeniji faktor rizika kod naših ispitanika bila je gojaznost centralnog tipa (62,6%). Pokazalo se da je prema body mass indeksu oko 1/5 odraslog stanovništva Banjaluke gojazno (21,5%). Pojava MS bila je statistički značajno visoko povezana sa stepenom uhranjenosti. Prevalencija MS praćena kroz podgrupe prema prisustvu pojedinih faktora rizika bila je najviša kod ispitanika sa povećanom glikemijom (74,9%). Od svih praćenih KVB u ispitivanoj grupi pokazalo se da je najzastupljenija bila hipertenzija (35,5%), a većina bolesti je statistički značajno bila zastupljenija u grupi sa MS u odnosu na grupu bez MS (infarkt miokarda 7,0%: 1,4%; angina pektoris 11,7%: 3,3%; by pass 2,3%: 0,9%; hipertenzija 58,4%: 21,7%; dijabetes 19,5%: 2,3%; klaudikacije intermitens 2,7%: 0,7%).

**Zaključci:** Najzastupljeniji faktor rizika kod građana Banje Luke je bila centralna gojaznost, a najzastupljenija KVB bila je hipertenzija. Pojava MS pokazala je najveću povezanost sa povećanom glikemijom i dijabetesom. Pokazalo se da je stepen KV rizika povezan sa pojavom MS, a muškarci su u većem KV riziku u odnosu na žene.

**Introduction:** There are many CVD risk factors, but those which have the highest influence on CVD occurrence are included in European SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) charts. Obesity and diabetes (DM) are reaching epidemic proportions in the world and are increasing the risk of CVD. More often, risk factors for CVD and DM type 2 occur together, in a group, than individually. Metabolic syndrome (MS) is a group of risk factors for CVD and DM type 2 and represents increased risk of CVD and DM type 2.

**The aim** of this study is to determine the occurrence of MS based on present CVD risk factors among adult citizens of Banja Luka, and its correlation with the level of CVD risk.

**Methods:** There are 348 (50,80%) men and 337 (49,20%) women among 685 randomly selected respondents. A questionnaire, made for the purposes of this study, contains interview data, results of physical examination and laboratory analysis, as well as results of HEARTSCORE electronic charts for cardiovascular risk evaluation. MS is estimated using IDF (International Diabetes Federation) definition.

**Results:** The most common risk factor in our respondents is abdominal obesity (62,6%). According to body mass index (BMI), 1/5 of adults in Banja Luka are obese (21,5%). The occurrence of MS is highly statistically associated with BMI. Subgroups of respondents are created for each risk factor. The highest prevalence of MS is detected in respondents with increased glycemia (74,9%). Of all CVDs followed in our study group the most common is hypertension (35,5%), while most of other CVDs are statistically more present in the group with MS than in the group without MS (myocardial infarction 7,0%: 1,4%; angina pectoris 11,7%: 3,3%; by pass 2,3%: 0,9%; hypertension 58,4%: 21,7%; diabetes 19,5%: 2,3%; intermittent claudication 2,7%: 0,7%).

**Conclusion:** The most common risk factor in citizens of Banja Luka is central obesity, and the most common CVD is hypertension. Of all risk factors, the occurrence of MS is mostly associated with increased glycemia and diabetes. This study shows the association between the level of cardiovascular risk and the occurrence of MS, while men have higher CV risk.

## Uvod:

Faktori rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) i dijabetes melitus (DM) tip 2 se javljaju češće zajedno, u grupi, nego pojedinačno. Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup faktora rizika za KVB i DM tip 2. Povezan je s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i DM tip 2. Može se reći da je MS premorbidno stanje, prije nego klinička dijagnoza. Zagovarano je da MS služi kao jednostavna klinička alatka za predviđanje pojave DM tip 2 i KVB. To bi bio osnov za razumijevanje bar dijela patofiziološke veze između metaboličkog rizika i razvoja DM tip 2 i KVB u budućnosti [1,2].

Danas je u upotrebi nekoliko definicija za procjenu metaboličkog sindroma. Najznačajnije su: definicija Svjetske zdravstvene organizacije – SZO (*engl. World Health Organisation – WHO*), definicija Nacionalnog obrazovnog programa o holesterolu – Treći panel o liječenju odraslih (*engl. National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel, NCEP ATP III*) i definicija Međunarodnog udruženja za dijabetes (*engl. International Diabetes Federation – IDF*). U istraživanjima se danas najčešće koriste ATP III i IDF definicija. Kako su u istraživanjima korišćene različite definicije za metabolički sindrom, teško je porediti prevalenciju i posljedice ovog sindroma među pojedinim zemljama [3]. Glavna razlika između ovih definicija je vezana

za vrijednosti centralne gojaznosti, koja je obavezna komponenta IDF definicije, a ima nižu graničnu vrijednost u odnosu na definiciju NHLBI AHA. Novija JIS definicija (*engl. A joint interim statement*) nema obaveznu komponentu, nego ukoliko osoba ima tri od pet pozitivnih komponenti smatra se da ima MS:

- Obim struka  $\geq 94$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene
- Krvni pritisak  $\geq 130/85$  mmHg ili ranije dijagnostikovana arterijska hipertenzija (korišćenje antihipertenzivne terapije)
- Trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/l ili već liječena hipertrigliceridinemija
- HDL holesterol  $\leq 1,0$  mmol/l kod muškaraca, a  $\leq 1,3$  mmol/l kod žena ili već tretiran ovaj lipidni poremećaj
- Jutarnja glikemija na tašte  $\geq 5,6$  mmol/l ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2.

Dakle, metabolički sindrom je skup kardiometaboličkih abnormalnosti koje predstavljaju rizik za nastanak DM tip 2, koronarne bolesti srca i drugih kardiovaskularnih bolesti [4]. Grčka studija je pokazala da je prevalencija KVB značajno veća među stanovništvom sa MS. U ispitivanoj odrasloj grčkoj populaciji, KVB su zastupljene sa 11,4%, a kod osoba sa MS, u zavisnosti od korišćene definicije (JIS, IDF, NCEP, AHA/NHLBI) sa 17,6%, 18,3%, 23,3%, 22,6% [5].

Primarni cilj u menadžmentu MS je da se redukuju prisutni faktori rizika za KV bolesti.

Pacijenti, kod kojih su utvrđeni KV bolest i dijabetes, su u visokom riziku u kratkom vremenskom periodu (narednih 10 godina) od fatalnog KV dešavanja. Kod asimptomatskih osoba bez manifestne KV bolesti ili dijabetesa, procjena rizika od fatalnih KV dešavanja (smrti) u narednih 10 godina, vrši se putem tablica za procjenu KV rizika. U Evropi smjernice za sistematičnu procjenu koronarnog rizika (*engl. Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE*) ustanovljene su 2003. [6], a revidirane 2007. i 2012. godine. Putem SCORE sistema procjenjuje se desetogodišnji rizik od nastanka aterosklerotskog događaja, bilo da se radi o srčanom udaru, moždanom udaru, aneurizmi aorte ili drugim dešavanjima za koja se opravdano može pretpostaviti da se u njihovoj osnovi nalazi ateroskleroza. Relativni rizik neke osobe može da se odredi tako da se njen rizik uporedi sa rizikom osobe istog pola i dobi, koja nije pušač, ima sistolni krvni pritisak  $< 140$  mmHg i ukupni holesterol  $< 5$  mmol/l (190 mg/dl) [7].

Rezultati prevencije kardiovaskularnih bolesti u evropskim zemljama prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (*engl. European Society of Cardiology – ESC*) pokazali su da veliki broj pacijenata sa dijagnostikovanim KVB još uvijek ne vodi poželjan način života, ne koriguje faktore rizika i ne postiže ciljne vrijednosti prema preporukama iz 2003. Manje od polovine pacijenata postiže ciljne vrijednosti. Uočeno je da se broj pušača nije smanjio, kontrola hipertenzije se nije poboljšala bez obzira na povećanu upotrebu antihipertenzivnih lijekova, dok je broj gojaznih osoba (centralna gojaznost) u porastu [8].

## Cilj:

1. Utvrditi zastupljenost faktora rizika za KVB kod odraslog stanovništva Banje Luke i pojavu MS u zavisnosti od pojedinih faktora rizika.
2. Utvrditi stepen rizika za KVB kod odraslog stanovništva Banje Luke i njegovu povezanost sa MS.



## Uzorak i metod istraživanja:

Istraživanjem su obuhvaćene odrasle osobe registrovane kod timova porodične medicine u JZU Dom zdravlja Banja Luka, oba pola, dobi od 18 godina i više. Od ukupnog broja registrovanih, 142 116 osoba imale su 18 i više godina. Metodom slučajnog izbora formiran je reprezentativan uzorak od 700 registrovanih stanovnika. Za potrebe ovog istraživanja formiran je Upitnik koji je pored ličnih podataka ispitanika, sadržavao i rezultate fizikalnog pregleda (antropometrijska mjerenja i mjerenja krvnog pritiska) i laboratorijskih analiza (glikemije na tašte i lipidnog statusa), te podatke o prisutnim bolestima (kardiovaskularne bolesti i dejabetes).

Ispitanicima je mjereno krvni pritisak po međunarodnim standardima i preporukama SZO. Za mjerenje krvnog pritiska korišćeni su baždareni živini svingomanometri, manžetne i stetoscopi. Krvni pritisak mjereno je na taj način tri puta uzastopno u razmaku od 1 minute između mjerenja da bi se napravila redistribucija krvi u nadlaktici.

Antropometrijska mjerenja vršena tokom ovog istraživanja su: mjerenje tjelesne mase, tjelesne visine i obima struka. Mjerenja su vršena po međunarodnim standardima i preporukama SZO [9]. Za mjerenje tjelesne mase korišćene su redovno baždarene „GIMA” vage sa balansiranom skalom i visinomjerom kojima raspolažu ambulante Doma zdravlja u Banjoj Luci. Mjerenje obima struka je vršeno fleksibilnom neelastičnom mjernom trakom (metrom). Prema preporukama mjerna traka se postavi horizontalno na sredinu, između donje granice rebra i ilijačnog grebena. Traka je blago popuštena tako da ispitivač može da stavi prst između trake i tijela ispitanika. Očitana vrijednost u srednjoj aksilarnoj liniji, pri ekspirijumu izražena u cm je unesena u Upitnik. Na osnovu obima struka je određeno postojenje centralne gojaznosti.

Laboratorijske analize za ovo istraživanje (glukoza u krvi – GUK, lipidni status) rađeni su u biohemijском laboratoriju Doma zdravlja u Banjoj Luci. Vađenje venske krvi obavljano je u jutarnjim časovima, na tašte, nakon 12 do 14 časova ne konzumiranja hrane.

Za svakog ispitanika određen je fatalni kardiovaskularni rizik u narednih 10 godina putem evropske elektronske verzije HeartScore tablica. Sa e – mail adrese istraživača napravljena je registracija i ostvaren je pristup programu. Nakon toga, unosi se ime i prezime ispitanika, a zatim pet faktora rizika: mjesec i godina rođenja (dob), pol, pušački status, vrijednost sistolnog krvnog pritiska i vrijednost ukupnog holesterola. Nakon dobijenih vrijednosti u procentima, ispitanik se svrstava u jednu od četiri grupe KV rizika: veoma visok KV rizik, visok KV rizik, umjeren KV rizik i mali KV rizik.

Prema ovim preporukama, za postavljanje dijagnoze MS neophodno je postojanje gojaznosti centralnog tipa (za stanovnike Evrope obim struka kod muškaraca  $\geq 94$  cm, a kod žena  $\geq 80$  cm) i prisutna bar još dva od navedenih faktora:

- Krvni pritisak  $\geq 130/85$  mmHg ili ranije dijagnostikovana arterijska hipertenzija (korišćenje antihipertenzivne terapije)
- Trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/l ili već liječena hipertrigliceridinemija
- HDL holesterol  $< 1,03$  mmol/l kod muškaraca, a  $< 1,29$  mmol/l kod žena ili već tretiran ovaj lipidni poremećaj
- Jutarnja glikemija na tašte  $\geq 5,6$  mmol/l ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tip 2 [10, 11].

Za analizu rezultata dobijenih u ovom istraživanju korištene su deskriptivne statističke analize. Statistički obrađeni podaci su prikazani tabelarno i grafički, numerički i procentualno. Značajnost razlika između poduzoraka, odnosno različitih kategorija ispitanika, računata je pomoću Studentovog t testa kada je riječ o varijablama mjerenim na bar intervalnom nivou, odnosno pomoću Pirsonovog  $\chi^2$  (hi kvadrat testa) kada je riječ o nominalnim varijablama.

## Rezultati:

Istraživanje je obuhvatilo 685 ispitanika, 348 muškaraca i 337 žena (tabela 1). Prema korištenom Pearson Chi-Square testu nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti muškaraca i žena ( $df=1$ ,  $p=0,685$ ). Prosječna starost ispitanika bila je  $48,77 \pm 17,888$  godina, kod muškaraca  $47,20 \pm 16,657$ , a kod žena  $50,40 \pm 18,964$  godina. Sa MS bilo je 257 osoba prosječne sterosti  $55,87 \pm 15,762$ , a u grupi bez MS bilo je 428 ispitanika prosječne starosti  $44,51 \pm 17,751$  godina.

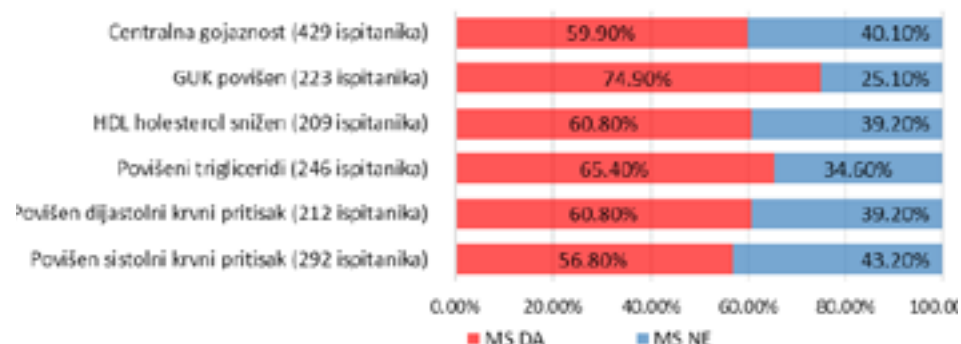
Karakteristike	n (%)	p*
Uzorak	685	
Pol		
Muškarci	348 (50,8)	df=1 p=0,685
Žene	337 (49,2)	
Prisustvo MS		
Ispitanici sa MS	257 (37,5)	
Ispitanici bez MS	428 (62,5)	
Dob		
prosjeak godina starosti	$48,77 \pm 17,888$	
prosjeak godina starosti – muškarci	$47,20 \pm 16,657$	
prosjeak godina starosti – žene	$50,40 \pm 18,964$	
prosjeak godina starosti – ispitanici sa MS	$55,87 \pm 15,762$	
prosjeak godina starosti – ispitanici bez MS	$44,51 \pm 17,751$	

Iz tabele 2 se vidi da je najzastupljeniji faktor rizika za KVB kod odraslog stanovništva Banje Luke bila gojaznost centralnog tipa (62,6%), zatim povišen ukupni holesterol (61,5%). Gojaznost određena prema  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> bila je prisutna kod jedne petine stanovnika (21,5%).

Tabela 2. Prevalencija pojedinih faktora rizika za KVB

Faktori rizika	Metabolički sindrom		Ukupno
	DA	NE	
	n (%)	n (%)	n (%)
Povišen sistolni krvni pritisak	166 (64,8)	126 (29,4)	292 (42,7)
Povišen dijastolni krvni pritisak	129 (50,4)	83 (19,4)	212 (31,0)
Povišen ukupni holesterol	188 (73,4)	232 (54,3)	420 (61,5)
Povišen LDL holesterol	157 (63,1)	205 (49,3)	362 (54,4)
Povišeni trigliceridi	161 (62,9)	85 (20,0)	246 (36,1)
Snižen HDL holesterol	127 (50,0)	82 (19,7)	209 (31,2)
GUK povišen	167 (65,5)	56 (13,2)	223 (32,8)
Centralna gojaznost	257 (100,0)	172 (40,2)	429 (62,6)
Gojazni ( $BMI \geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	115 (44,7)	32 (7,5)	147 (21,5)
Pušači	54 (21,0)	118 (27,6)	172 (25,1)

Pojava MS kod naših ispitanika praćena je kroz podgrupe formirane prema prisustvu pojedinih faktora rizika koji su uvršteni u IDF definiciju za procjenu MS. Pokazalo se da je pojava MS najviše povezana sa povećanom glikemijom. Iz grafikona 1. se vidi da je pojava MS najveća kod onih koji su imali povišene vrijednosti glukoze u krvi. Od ukupno 223 ispitanika sa povišenim vrijednostima glikemije kod 74,9% je evidentirano prisustvo MS. Međutim, i drugi faktori rizika su pokazali povezanost sa pojavom MS. U svim praćenim podgrupama se pokazalo prisustvo MS kod više od polovine ispitanika.



Grafikon 1. Pojava MS u odnosu na pojedine faktore rizika za MS

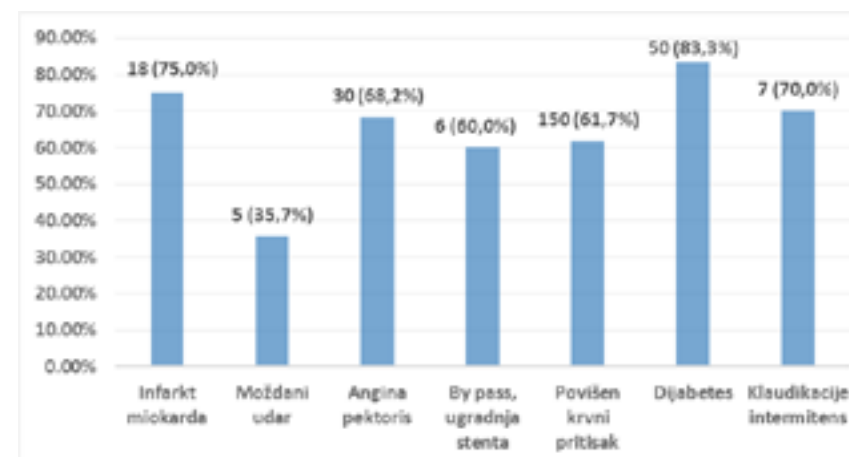
Kada se posmatra prisustvo kardiovaskularnih bolesti u ispitivanoj grupi, iz tabele 3 se vidi da je daleko najviše bila zastupljena hipertenzija (35,5%). Rezultati su pokazali da postoji snažna povezanost između prisustva KVB i pojave MS. Kako pokazuje tabela 2 sve praćene KVB, osim moždanog udara, su bile zastupljenije u grupi sa MS nego u grupi bez MS i to infarkt miokarda, angina pektoris, povišen krvni pritisak uz statistički visoko značajnu razliku.

Tabela 3. Zastupljenost KVB

Dijagnostikovana neka od navedenih bolesti ili intervencija (postoji medicinska dokumentacija)	Metabolički sindrom		Ukupno	p, značajnost
	DA	NE		
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)	
Infarkt miokarda	18 (7,0)	6 (1,4)	24 (3,5)	0,000 p<0,05
Moždani udar	5 (1,9)	9 (2,1)	14 (2,0)	0,888 p>0,05
Angina pektoris	30 (11,7)	14 (3,3)	44 (6,4)	0,000 p<0,05
By pass, ugradnja stenta	6 (2,3)	4 (0,9)	10 (1,5)	0,139 p>0,05
Povišen krvni pritisak	150 (58,4)	93 (21,7)	243 (35,5)	0,000 p<0,05

Dijabetes	50 (19,5)	10 (2,3)	60 (8,8)	0,000 p<0,05
Klaudikacije intermitens	7 (2,7)	3 (0,7)	10 (1,5)	0,033 p<0,05

Organizovanjem podgrupa prema prisustvu pojedinih kardiovaskularnih bolesti kod ispitanika (grafikon 2), analizirali smo prisustvo MS u zavisnosti od navedenih bolesti. Kako se vidi na grafikonu 2 MS je bio zastupljen u svim podgrupama kod najmanje jedne trećine ispitanika, ali njegovo prisustvo dominira kod ispitanika sa dijabetesom (83,3%).



Grafikon 2. Prevalencija MS kod ispitanika sa prisutnom KVB

Na osnovu procjene kardiovaskularnog rizika od fatalnog kardiovaskularnog dešavanja u narednih deset godina (tabela 4) može se reći da je najveći broj ispitanika imao umjeren KV rizik (38,9%). Ako se računa da je granična vrijednost za visok KV rizik 5%, vidi se da je 40,4% ispitanika imalo tu ili veću vrijednost (visoki i veoma visok rizik – 17,3% i 23,1%).

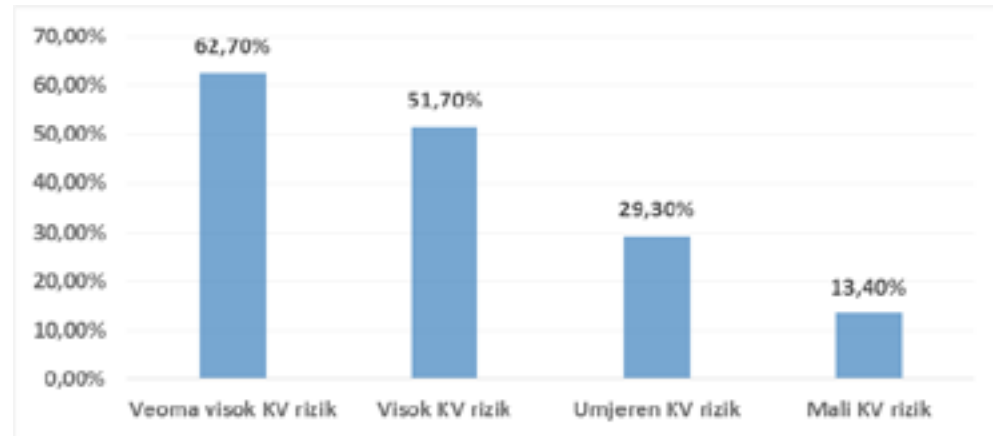
Pokazalo se da postoji statistički visoko značajna povezanost stepena rizika od fatalnog KV dešavanja sa pojavom MS. Ispitanici sa veoma visokim i visokim rizikom su bili statistički visoko značajno zastupljeniji u grupi sa MS nego u grupi bez MS, dok su ispitanici sa umjerenim i malim KV rizikom statistički visoko značajno bili zastupljeniji u grupi bez MS.

Tabela 4. Zastupljenost ispitanika prema riziku od fatalnih kardiovaskularnih dešavanja u narednih 10 godina

Kardiovaskularni rizik od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina	Metabolički sindrom		Ukupno	p*, zaključak
	DA	NE		
	Broj (%)	Broj (%)	Broj (%)	
Veoma visok KV rizik	99 (38,5)	59 (13,8)	158 (23,1)	0,000; p<0,05
Visok KV rizik	61 (23,7)	57 (13,3)	118 (17,3)	0,000; p<0,05
Umjeren KV rizik	78 (30,4)	188 (44,0)	266 (38,9)	0,000; p<0,05
Mali KV rizik	19 (7,4)	123 (28,8)	142 (20,8)	0,000; p<0,05
Ukupno	257 (100,0)	427 (100,0)	684 (100,0)	

\*Pearson Chi-Square Test

Povezanost pojave MS sa KV rizika analizirana je praćenjem prevalencije MS u podgrupama formiranim prema visini KV rizika. Grafikon 3 pokazuje da se prevalencija MS linearno povećavala sa povećanjem rizika od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina uz statistički visoko značajnu razliku. Statistički značajne razlike nije bilo jedino između podgrupa sa veoma visokim i visokim KV rizikom (tabela 5).



Grafikon 3. Prevalencija MS prema riziku od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina

Tabela 5. Prevalencija MS prema riziku od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina – poređenje podgrupa

Poređenje podgrupe formiranih prema kardiovaskularnom riziku od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina	Prevalencija MS	p	Značajnost
Veoma visok KV rizik: Visok KV rizik	62,7%: 51,7%	0,068	p>0,05
Veoma visok KV rizik: Umjeren KV rizik	62,7%: 29,3%	0,000	p<0,05
Veoma visok KV rizik: Mali KV rizik	62,7%: 13,4%	0,000	p<0,05
Visok KV rizik: Umjeren KV rizik	51,7%: 29,3%	0,000	p<0,05
Visok KV rizik: Mali KV rizik	51,7%: 13,4%	0,000	p<0,05
Umjeren KV rizik: Mali KV rizik	29,3%: 13,45	0,000	p<0,05

Kada se analizira povezanost MS sa visinom fatalnog KV rizika po polu, može se reći da je ta povezanost prisutna i kod muškaraca i kod žena. I muškarci i žene sa veoma visokim i visokim KV rizikom su procentualno više prisutni u grupi sa MS nego u grupi bez MS (tabela 6) i to kada je se radi o veoma visokom riziku, uz statistički visoko značajnu razliku.

Tabela 6. Zastupljenost ispitanika po polu prema riziku od fatalnih kardiovaskularnih dešavanja u narednih 10 godina u grupi sa i bez MS

Rizik od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina	Pol							Ukupno n (%)
	Muški			Ženski				
	Metabolički sindrom		p	Ukupno n (%)	Metabolički sindrom		p	
	DA n (%)	NE n (%)			DA n (%)	NE n (%)		
Veoma visok KV rizik	61 (47,7)	50 (22,8)	0,000	111 (32,0)	38 (29,5)	9 (4,3)	0,000	47 (13,9)
Visok KV rizik	23 (18,0)	27 (12,3)	0,149	50 (14,4)	38 (29,5)	30 (14,4)	0,001	68 (20,2)
Umjeren KV rizik	43 (33,6)	137 (62,6)	0,000	180 (51,9)	35 (27,1)	51 (24,5)	0,593	86 (25,5)
Mali KV rizik	1 (0,8)	5 (2,3)	0,300	6 (1,7)	18 (14,0)	118 (56,7)	0,000	136 (40,0)
Ukupno	128 (100,0)	219 (100,0)		347 (100,0)	129 (100,0)	208 (100,0)		337 (100,0)

Potvrđena je povezanost pola sa visinom kardiovaskularnog rizika kod ispitanika sa MS (tabela 7). Može se reći da su muškarci u većem riziku nego žene. Kada se posmatra grupa ispitanika sa MS, iz tabele 6 se vidi da je veoma visok KV rizik statistički značajno prisutniji kod muškaraca nego kod žena (47,7%: 29,5%; p=0,003), dok je statistički značajno manje muškaraca bilo sa malim KV rizikom u odnosu na žene (0,8%: 14,5%; p= 000).

Tabela 7. Razlika u zastupljenosti muškaraca i žena u grupi sa MS prema riziku od razvoja fatalnog KV događaja u narednih 10 godina

Kardiovaskularni rizik od fatalnih KV dešavanja u narednih 10 godina	Poređenje grupa MUŠKARCI: ŽENE	p	Zaključak
Veoma visok KV rizik	47,7%: 29,5%	0,003	p<0,05
Visok KV rizik	18,0%: 29,5%	0,030	p<0,05
Umjeren KV rizik	33,6%: 27,1%	0,260	p>0,05
Mali KV rizik	0,8%: 14,0%	0,000	p<0,05

### Diskusija

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da postoji snažna povezanost između prisustva KVB i pojave MS. Iz grafikona 2 se vidi da je MS bio zastupljen u svim podgrupama kod najmanje jedne trećine ispitanika, ali njegovo prisustvo dominira kod ispitanika sa dijabetesom (83,30%). Na tu povezanost ukazuje i istraživanje provedeno među oboljelim od dijabetes melitusa tip 2 u Nigeriji, gdje je upotrebom JIS definicije potvrđena veoma visoka prevalencija MS od 86% [136]. Američka petogodišnja studija presjeka na 4457 američkih Indijanaca koristila je ATP III definiciju i utvrdila da je u grupi ispitanika koji imaju dijabetes prevalencija MS bila 86,6%, a u grupi bez dijabetesa prevalencija MS je bila značajno manja i iznosila je 42,2% [12]. Rezultati korejskog istraživanja iz 2011. godine su pokazali, kao i naši rezultati, da je učestalost KAB veća kod pacijenata sa MS nego kod onih bez MS (60%: 32%) uz statistički visoko značajnu razliku

[13]. U našem istraživanju postoji statistički visoko značajna razlika u pojavi infarkta miokarda (7,0%: 1,4%;  $p < 0,01$ ) i angine pektoris (11,7%: 3,3%;  $p < 0,01$ ) u grupama sa i bez MS. Roger i saradnici u svom istraživanju, takođe, potvrđuju uticaj MS na povećanje same pojave KBS, ali i udruženost MS sa pojavom jače ishemije kod KBS [14]. U drugom korejskom istraživanju od 632 pacijenta kod kojih je rađena angiografija zbog sumnje na KAB, dijagnoza KAB je potvrđena kod 497 (78,6%) pacijenata, a kod 283 (44,8%) je dijagnostikovao MS. U navedenom istraživanju još se pokazalo da je uticaj MS na razvoj KAB gotovo u potpunosti povezan sa pojedinim komponentama MS (glukozom na tašte, visokim krvnim pritiskom, niskim HDL holesterolom) koji mogu da djeluju sinergistički na razvoj KAB [15].

Procjenu KVR u našem istraživanju vršena je pomoću evropskih tablica za procjenu KVR, putem njihove elektronske verzije HeartScore. Utvrdili smo da od 257 naših ispitanika sa MS (tabela 4) približno dvije trećine njih ima veoma visok (99 ili 38,5%) i visok KV rizik (61 ili 23,7%), a nešto više od trećine ima umjeren (78 ili 30,4%) i mali KVR (19 ili 7,4%). Dakle, unutar grupe sa MS dominiraju ispitanici sa veoma visokim i visokim KVR i postoji statistički visoko značajna razlika u njihovoj zastupljenosti u odnosu na grupu bez MS. U grupi od 427 ispitanika bez MS, najzastupljeniji su oni koji imaju umjeren KVR (188 ili 44,0%) i mali KVR (123 ili 28,8%) i statistički su visoko značajno zastupljeniji nego u grupi sa MS. Da je prisustvo MS pozitivno povezano, odnosno doprinosi povećanju KVR, potvrdili su i španski autori. Istraživanje u Španiji uključilo je 888 osoba kojima je prisustvo MS procijenjeno prema IDF i JIS definiciji, a KVR prema Framingham risk score kriteriju ( $\leq 10\%$  – mali rizik;  $10 - 20\%$  – umjeren rizik;  $> 20\%$  – visok rizik za KVB). Pokazalo se da kod svih 29,7% osoba, kojima je potvrđen MS prema JIS definiciji, postoji rizik veći od 20% za ozbiljno KV dešavanje u narednih 10 godina [16]. Na povezanost MS i rizika od fatalnih KV dešavanja ukazali su Yang i saradnici u svom istraživanju. Metabolički sindrom su procijenili ATP III definicijom, modifikovanom za azijsku populaciju, a za procjenu KVR koristili su Framingham risk score. Pratili su pojedinačne komponente MS. Kod ispitanika sa abdominalnom gojaznošću i hipertenzijom značajno je veći 10 – godišnji rizik za KVB nego kod onih koji su imali normalan obim struka i normalne vrijednosti krvnog pritiska. Ispitanici koji su imali hipertrigliceridemiju imali su 1,86 puta veći rizik za razvoj srednjeg KVR nego oni koji su imali normalne vrijednosti triglicerida. Osobe sa niskim vrijednostima HDL holesterola imali su značajno veći 10 – godišnji KVR nego oni sa normalnim vrijednostima HDL holesterola. Yang i saradnici su zaključili da je MS bio pozitivno udružen sa 10 – godišnjim KVR. Obim struka, hipertenzija, trigliceridi i HDL holesterol mogu biti dobri indikatori predviđanja rizika od KVB kod sredovječne i starije populacije [17]. Pozitivna povezanost pojave MS i povećanja fatalnog KV rizika u našem istraživanju pokazana je i kroz analizu prevalencije MS prema stepenu KV rizika. Grafikon 3 pokazuje da prevalencija MS ima linearan rast sa povećanjem stepena rizika od fatalnog KV dešavanja uz statistički visoko značajnu razliku, osim između grupa visokog i veoma visokog rizika (tabela 5).

### **Zaključci**

1. Najzastupljeniji faktor rizika kod građana Banje Luke je bila centralna gojaznost, a najzastupljenija KVB bila je hipertenzija.
2. Utvrđeno je visoko prisustvo MS kod oboljelih od ishemijskih bolesti srca. Najveća prevalencija je utvrđena kod dijabetičkih pacijenata, ali i kod onih sa povećanom glikemijom bez postavljene dijagnoze dijabetesa. To ukazuje na potrebu insistiranja na higijensko-dijetetskim mjerama kod ovih pacijenata radi promjene životnog stila.
3. Najviše građana Banje Luke je imalo umjeren KV rizik za nastanak fatalnog KV

dešavanja u narednih 10 godina. Pojava MS je povezana sa visokim i veoma visokim KV rizikom. Visok i veoma visok KV rizik je statistički značajno prisutniji kod ispitanika sa MS u odnosu na one bez MS.

4. Pokazalo se da postoji povezanost KV rizika sa polom, muškarci su imali statistički značajno više prisutan veoma visok KV rizik nego žene.

### **Literatura:**

- [1] Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.
- [2] Mottillo S, and al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2010; 56(14) 2010:1113-32.
- [3] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, and Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine* 2011; 9: 48
- [4] Ginsberg HN, and MacCallum PR. The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4(2):113-9.
- [5] Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26(3): 713-19.
- [6] ESC Committee for Practice Guidelines to improve the quality of clinical practice and patient care in Europe. European Guidelines on CVD prevention. Third joint European Societies' task force on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2003; 10(1):S1-S78.
- [7] Perk J, Backer G, Gohlke H, Graham J, Reiner Ž, Verschuren M, and al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-701.
- [8] Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:121-37..
- [9] Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske. Stručno uputstvo za otkrivanje i redukciju rizičnih faktora i rano otkrivanje oboljenja iz Programa prevencije i kontrole nezaraznih bolesti u Republici Srpskoj. Banja Luka: FZO; 2003.
- [10] Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome-a new world-wide definition from the IDF Consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- [11] International diabetes federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2006.
- [12] Sinlar KA, Bogart A, Buchwald D, and Henderson JA. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Risk Factors in Northern Plains and Southwest American Indians. *Diabetes Care* 2011; 1(34): 118-120.

- [13] Yoon SE, Ahn SG, Kim JY, Park JS, Shin JH, Tahk SJ, and al. Differential Relationship between Metabolic Syndrome Score and Severity of Coronary Atherosclerosis as Assessed by Angiography in a Non-Diabetic and Diabetic Korean Population. *J Korean Med Sci* 2011; 26(7): 900-5.
- [14] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. "Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 2011; 123:e18–e209.
- [15] Kim JY, and al. Impact of Metabolic Syndrome and Its Individual Components on the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J* 2010; 51(5):676-82.
- [16] Corbatón-Anchuelo A, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, and al. Metabolic syndrome, adiponectin, and cardiovascular risk in Spain (The Segovia Study): impact of consensus societies criteria. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11(5): 309-18.
- [17] Yang T, Sun CA, Chen CC, Wu SH, Chung TC, and Chou YC. The Association between Metabolic Syndrome - Related Indicators and Ten-Year Risk of Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Assessment. *ISRN Public Health* 2012; 2012:160902.

## EFEKTI PRIMJENE KLINIČKOG VODIČA NA KONTROLU GLIKEMIJE U TIPU 2 DIJABETESA

### EFFECTS OF APPLICATION THE CLINICAL GUIDELINE ON GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

S. Savić, G. Tešanović, K. Stanetić  
JZU Dom zdravlja Banja Luka  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Uvod: Klinički vodič "Dijabetes melitus", primjenom najboljeg naučnog dokaza, ima za cilj da pomogne ljekarima pri donošenju odluka i utvrđivanju kriterijuma za postavljanje dijagnoze, menadžment i liječenje ove bolesti.

Cilj rada je utvrditi postizanje optimalne glikoregulacije u odnosu na primjenjivanu i/ili modifikovanu terapiju prema savremenim terapijskim smjernicama.

Metode: Istraživanje je prospektivno-opservaciona studija, provedena od 01. oktobra 2012. do 31. oktobra 2013. u Domu zdravlja Banja Luka, u 60 timova porodične medicine na ispitanicima sa tipom 2 dijabetesa. Nakon odobrenja Etičkog komiteta ustanove i pismenog pristanka ispitanika pristupilo se istraživanju. Za potrebe istraživanja kreirano je pet *Istraživačkih obrazaca* u koje su upisivani potrebni podaci, kao i biohemijske analize krvi.

Rezultati: Istraživanjem je obuhvaćen 591 ispitanik sa tipom 2 dijabetes melitusa. Na početku istraživanja insulin nezavisan tip 2 dijabetesa imao je 371 (62,56%) ispitanika, a insulin zavisni tip 2 dijabetesa 220 (37,33%), dok se na kraju trinaestomjesečne studije povećao broj ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa 304 (51,44%), a broj ispitanika sa insulin nezavisnim tipom 2 iznosio je 287 (48,56%) ( $P\chi^2:p<0.001$ ). Na početku istraživanja oralne antidijabetike (OAD) koristio je najveći broj ispitanika 370 (62,61%) ispitanik, kombinovanu terapiju (KT) 148 (25,04%), a najmanji broj ispitanika 73 (12,35%) intenziviranu insulinsku terapiju (IIT). Na kraju istraživanja OAD primjenjivalo je 294 (49,75%) ispitanik, KT 176 (29,78%), dok je porastao broj ispitanika na IIT 121 (20,47%) ( $P\chi^2:p<0.001$ ). Vrijednost HbA1c < 6,5% na početku studije je bila najviše zastupljena (18,11%) kod ispitanika koji su koristili OAD, dok je vrijednost HbA1c > 8,5% u najvećem procentu (39,73%) bila prisutna kod ispitanika na IIT ( $P\chi^2:p=0.003$ ). Na kraju studije ispitanici koji su koristili KT ili IIT nisu imali HbA1c > 8,5%, dok je 5 (1,7%) ispitanika na OAD imalo HbA1c > 8,5% ( $P\chi^2:p=0.211$ ). Najveći procenat ispitanika sa IIT na početku (13,70%) i na kraju studije (12,40%) imao je glikemiju < 5,5 mmol/l, dok na kraju studije ni jedan ispitanik nije imao glikemiju > 10,0 mmol/L ( $P\chi^2:p<0.001$ ).

Zaključak: Zahvaljujući primjeni savremenih terapijskih smjernica, tokom trinaestomjesečne studije, modifikovana je terapija u cilju postizanja bolje metaboličke kontrole, te je zabilježen trend povećanja broja ispitanika sa ciljnim vrijednostima HbA1c i glikemije.

KLjučne riječi: Klinički vodič, glikolizirani hemoglobin, glikemija.

**Introduction:** Clinical guideline “Diabetes mellitus”, using the best scientific evidence, aims to help doctors in making decisions and determining the criteria for the diagnosis, management and treatment of this disease.

**Objective:** To determine the achievement of optimal glycemic control compared to administered and /or modified therapy according to new therapeutic guidelines.

**Method:** The study was a prospective-observational study, conducted from October 1<sup>st</sup> 2012 to October 31<sup>st</sup> 2013 at the Primary Health Care Center Banja Luka, among the 60 family medicine teams on respondents with type 2 diabetes. After approval of the Ethics Committee and written consent of respondents, we approached research. For the purpose of this research there were created five *Research forms* in which were written the necessary data, and biochemical analysis of blood.

**Results:** The study included 591 patients with the type 2 diabetes mellitus. At the start of the study insulin-independent type 2 diabetes had 371 (62.67%) patients, and insulin-dependent type 220 (37.33%), while at the end of the thirteen-month study the number of patients with insulin-dependent type 2 diabetes increased on 304 (51, 44%), while the number of patients with insulin-dependent type 2 was 287 (48.56%) ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ). At the beginning of the study oral antidiabetics (OAD) was used by the largest number of respondents 370 (62.61%), combined therapy (CT) 148 (25.04%) and the lowest number of respondents 73 (12.35%) intensive insulin therapy (IIT). At the end of the study OAD applied the 294 (49.75%) respondents, CT 176 (29.78%), while the number of respondents to the IIT increased on 121 (20.47%) ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ). The value of HbA1c  $< 6.5\%$  at the beginning of the study was represented mostly (18,11%) in patients who have used the OAD, while the value of HbA1c  $> 8.5\%$  in the highest percentage (39.73%) was present in subjects on IIT ( $P\chi^2$ :  $p = 0.003$ ). At the end of the study subjects who used the CT or IIT did not have HbA1c  $> 8.5\%$ , while 5 (1.7%) of the respondents on the OAD had HbA1c  $> 8.5\%$  ( $P\chi^2$ :  $p = 0.211$ ). The highest percentage of respondents on IIT in the beginning (13.70%) and at the end of the study (12.40%) had glycemia  $< 5.5$  mmol / l, while at the end of the study none of the participants had glycemia  $> 10.0$  mmol / L ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** During the thirteen-month study, thanks to applying of new treatment guidelines, the therapy was modified in order to achieve better metabolic control and we recorded a trend of increasing in the number of patients with target values of HbA1c and glycemia.

**Keywords:** Clinical guideline, HbA1c, glycemia.

## UVOD

Klinički vodič, primjenom najboljeg naučnog dokaza, ima za cilj da pomogne pri donošenju odluke i utvrđivanju kriterijuma koji su vezani za postavljanje dijagnoze, menadžment i liječenje kliničkih stanja/bolesti. On predstavlja primjenu medicine zasnovane na dokazu, koja je savjestan, eksplicitan, dobro procijenjen i trenutno najbolji način za donošenje odluke o medicinskoj njezi za svakog bolesnika [1]. Ministarstva zdravlja i profesionalna udruženjaimaju važnu ulogu u kreiranju kliničkih validnih, operativnih preporuka za odgovarajuću zdravstvenu zaštitu, koje bi se koristile da se ubijede kliničare, pacijente i ostale da promijene svoju praksu u cilju postizanja boljih zdravstvenih rezultata i manjih troškova zdravstvene zaštite [2]. Krajem 2008/2009. godine, revidiran je postojeći klinički vodič iz 2004. godine za *Diabetes mellitus* u Republici Srpskoj i izrađen klinički vodič pod nazivom *Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem*,

*ishrane i metabolizma – Dijabetes mellitus*, čije smo preporuke koristili tokom ovog istraživanja. Naime ovaj vodič, primjenom *Evidence Based Medicine (EBM)*, utiče na poboljšanje kvaliteta kliničke prakse, odlaganje i redukciju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa [3], racionalnu upotrebu lijekova i tehnologije, te smanjenje troškova liječenja i namijenjen je ljekarima porodične medicine [3, 4]. Takođe prema preporukama ADA/EASD [5] za većinu pacijenata sa tipom 2 dijabetesa preporučuje se ciljna vrijednost glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) jednaka ili manja od 7,0%. Dokazano je da navedena vrijednost HbA1c redukuje mikrovaskularne komplikacije i u tipu 1 i 2 dijabetesa, ako se kao takva postigne i zadrži odmah nakon uspostavljanja dijagnoze dijabetesa. Vrijednosti HbA1c od 6,0 do 6,5% treba postizati kod mlađih i zdravijih pacijenata, sa kraćim trajanjem bolesti, bez značajnih komorbiditeta, očekivanim dužim životnim vijekom i kod kojih je moguće postići niže vrijednosti HbA1c bez značajnih hipoglikemija. Više vrijednosti HbA1c u odnosu na ciljne vrijednosti (od 7,5 do 8,0%), dozvoljavaju se kod starijih pacijenata sa dužim trajanjem bolesti, limitiranim životnim vijekom, istorijom teških i neprepoznatih hipoglikemija, prisutnim komorbiditetima, uznapredovalim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama, kod kojih je dosta teško ostvariti striktnu kontrolu glikemije. Zaključak preporuka govori u prilog intenzivnog liječenja mlađih i zdravijih pacijenata [5–8], što smo primjenjivali tokom našeg istraživanja. Prema rezultatima studije *Faramarz-a* i saradnika, glikemijski ciljni raspon za oboljele od tipa 2 dijabetesa treba individualizovati prema starosti, fazama i trajanju bolesti, te prisustvu mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija i sklonosti hipoglikemijama [9]. Prema rezultatima brojnih multicentričnih studija, a naročito *UKPDS* studije, potrebno je postizanje striktno glikoregulacije (glikemije natašte i postprandijalne glikemije) zbog značajnog smanjenja rizika za nastanak kasnih komplikacija dijabetesa [10]. Studija *Yahya* i saradnika ukazala je na neophodnost edukacije oboljelih o menadžmentu svoje bolesti, kao i na važnost redovnih kontrola HbA1c svaka tri mjeseca, a u cilju održavanja normoglikemije, sprečavanja i redukcije komplikacija same bolesti [11], što smo tokom našeg istraživanja primjenjivali.

## CILJ

Utvrđiti postizanje optimalne glikoregulacije kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, u odnosu na primjenjivanu i/ili modifikovanu terapiju prema savremenim terapijskim smjernicama.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je prospektivna-opservaciona, deskriptivna istraživačka studija provedena na 591 ispitaniku sa tipom 2 dijabetes melitusu u JZU Dom zdravlja Banja Luka. Istraživanje se sprovodilo u periodu od 01. oktobra 2012. do 31. oktobra 2013. godine, nakon odobrenja direktora i Etičkog odbora ustranove. U istraživanje su uključeni ispitanici oba pola, dobi iznad 30 godina, koji u terapiji koriste oralne antihiperглиkemijske agense (OAD), kombinovanu terapiju - KT (insulin i OAD) i/ili inteziviranu insulinsku terapiju (IIT), i imaju tip 2 dijabetesa preko dvije godine. Šezdeset timova porodične medicine koristeći elektronski zdravstveni karton sačinilo je, po timu porodične medicine, listu od 10 ispitanika sa tipom 2 dijabetesa.

Ispitanici su podijeljeni u tri grupe: grupa A – ispitanici koji u terapiji koriste OAD-e, grupa B - ispitanici koji koriste KT i grupa C - ispitanici koji koriste IIT. Medicinske sestre/tehničari su prema sačinjenoj elektronskoj listi kontaktirale telefonom ispitanike i zakazivale termine za ljekarski pregled. Nakon usmenog i pismenog pristanka, ispitanici su od timova porodične medicine dobili detaljne informacije oko priprema za bihemijske analize krvi. One su tokom trinaestomjesečne studije rađene na šest mjeseci kod ispitanika u grupi A, a u grupama B i C na tri mjeseca. Svi potrebni podaci tokom istraživanja bilježeni su u pet Istraživačkih obrazaca koji su popunjavani na tri mjeseca, kontinuirano, prema fazama istraživanja. Takođe su bilježeni podaci o terapiji koju koriste ispitanici sa tipom 2 dijabetesa, iz zdravstvenih kartona i nalaza endokrinologa. Istraživači su, na tri mjeseca, bilježili da li ispitanici prihvataju ili odbijaju predložen terapijski model (OAD, KT i/ili IIT), u odnosu na postizanje ciljnih vrijednosti HbA1c i glikemije tj. nivoa glikoregulacije. Vrijednosti HbA1c su posmatrane kao: optimalne (HbA1c  $\leq$  6,5%), suboptimalne (HbA1c od 6,5% do 7,0%) i neadekvatne (HbA1c  $\geq$  7,0%). U obradi podataka korišćene su sljedeće statističke metode Pearson-ov  $\chi^2$  test kontigencije, *Student-ov t* test, *Wilcoxon-ov W* test, *Mann-Whitney U* test, *Kolmogorov-Smirnov* test normalnosti.

## REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćen 591 ispitanik sa tipom 2 dijabetes melitusa, 310 (52,45%) ispitanika bilo je muškog pola, a 281 (47,55%) ispitanika ženskog pola. Na početku istraživanja inzulin nezavisan tip 2 dijabetesa imalo je 371 (62,77%) ispitanika, a insulin zavisni tip 2 dijabetesa 220 (37,23%) ispitanika, a na kraju istraživanja 287 (48,56%) ispitanika bilo je sa insulin nezavisnim tipom 2 dijabetesa i 304 (51,44%) ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa. Povećanje procenta ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa tokom trinaestomjesečnog praćenja ispitanika je statistički značajno ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ) (tabela 1), a može se tumačiti primjenom novih smjernica u liječenju dijabetesa, u cilju postizanja adekvatnije glikoregulacije. Terapija OAD-ima je u oktobru 2012. godine bila određena kod 62,61% ispitanika, da bi se taj procenat smanjivao u aprilu 2013. na 53,98%, a u oktobru 2013. godina na 49,75%. Istovremeno je rastao procenat ispitanika sa KT-om (od 25,04% u oktobru 2012. do 29,78% u oktobru 2013. godine), kao i procenat ispitanika sa IIT-om (od 12,35% u oktobru 2012. godine do 20,47% u oktobru 2013. godine). Ove promjene u zastupljenosti različitih terapija kod ispitanika sa tipom 2 dijabetesa kroz različite periode praćenja su statistički značajne ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ) (tabela 2). U oktobru 2012. godine HbA1c do 6,50% imalo je 94 (15,91%) ispitanika, HbA1c od 6,51 – 7,00% 122 (20,64%) ispitanika, HbA1c od 7,01 – 8,50% 223 (37,73%) ispitanika, a HbA1c viši od 8,50% imao je svaki četvrti ispitanik (25,72%). U svakom sljedećem tromjesečnom periodu praćenja smanjen je procenat ispitanika sa vrijednostima HbA1c višim od 8,50%, a povećan je procenat ispitanika sa vrijednostima HbA1c ispod 6,50%. Nakon trinaestomjesečnog praćenja i modifikovanja terapije u cilju postizanja normoglikemije, svaki drugi ispitanik imao je vrijednost HbA1c do 6,50%, a samo 5 ispitanika imalo je vrijednost HbA1c višu od 8,50%. Ove promjene u vrijednostima HbA1c tokom ovog istraživanja, statistički su značajne ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ) (tabela 3). Na početku istraživanja HbA1c viši od 8,50% u grupi A imalo je 75 (20,27%) ispitanik, u grupi B 48 (32,43%) i grupi C 29 (39,73%), dok na kraju istraživanja u grupama B i C nije bilo ispitanika sa vrijednostima HbA1c višim od 8,50%, a u grupi A 5 (1,70%) ispitanika. Terapija OAD- ma je češće određivana ispitanicima sa nižim vrijednostima HbA1c, dok je IIT češće određivana ispitanicima sa višim vrijednostima HbA1c. Pomenuto određivanje terapije u tipu 2 dijabetesa prema vrijednostima HbA1c statistički je značajno

tokom istraživanja (tabela 4). Srednje vrijednosti promjena HbA1c prema terapijskim grupama, u prvoj polovini istraživanja, su se mijenjale na način da je IIT u grupi C statistički značajno više snizila vrijednosti HbA1c, u odnosu na grupu A [OAD-KT (M-W:  $p=0.367$ ); OAD-IIT (M-W:  $p=0.002$ ); KT-IIT (M-W:  $p=0.074$ )]. U sve tri grupe ispitanika statistički je značajno snižena vrijednosti HbA1c i u drugoj polovini istraživanja ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ). U drugoj polovini istraživanja u grupi A statistički je značajno manje snižena vrijednost HbA1c, u odnosu na grupe B i C ispitanika [OAD-KT (M-W:  $p < 0.001$ ); OAD-IIT (M-W:  $p < 0.001$ ); KT-IIT (St:  $p=0.453$ )]. Tokom trinaestomjesečnog praćenja uočeno je povećanje procenta ispitanika u grupama sa glikemijom do 7,00 mmol/L, kao i smanjenje procenta ispitanika sa većim vrijednostima glikemije (iznad 7,99 mmol/L) (tabela 5). Ove promjene su statistički značajne  $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ . U oktobru 2012. godine nađeno je 13,70% ispitanika sa glikemijom do 5,50 mmol/L u grupi C ispitanika, dok je u ostale dvije grupe ispitanika ovaj procenat znatno niži (4,05% ili manje). U grupi A statistički je značajno više ispitanika sa glikemijom od 7,01 do 10,00 mmol/L (57,57%), u odnosu na ostale dvije grupe, u kojima je taj procenat iznosio manje od 50%. Određivanje terapije u tipu 2 dijabetesa prema vrijednostima glikemije statistički je značajno u oktobru 2012. godine ( $P\chi^2$ :  $p < 0.001$ ) (tabela 6). Srednje vrijednosti glikemije kod ispitanika statistički su značajno manje nakon trinaestomjesečnog istraživanja u kome je modifikovana farmakološka i nefarmakološka terapija (W:  $p < 0.001$ )

## DISKUSIJA

U našoj studiji veći broj ispitanika (52,54%) sa tipom 2 dijabetesa bio je muškog pola. Na početku istraživanja veći procenat (62,77%) ispitanika imao je inzulin nezavisni tip 2 dijabetesa, u odnosu na kraj, gdje je zabilježen veći broj (51,44%) ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa. Primjena uputstava iz kliničkog vodiča za dijabetes melitus [4] i posljednjih preporuka ADA/EASD [5-8] u svakodnevnom radu ljekara porodične medicine tokom našeg istraživanja, dovela je do postizanja bolje metaboličke kontrole bolesti i povećanja procenta ispitanika sa insulin zavisnim tipom 2 dijabetesa, što je u skladu sa nizom provedenih kliničkih studija (ACCORD, VADT, ADVANCE, ORIGIN) [3]. Na početku istraživanja najviše je propisivana terapija OAD-ima, da bi se u tokom studije, a u cilju postizanja normoglikemije mijenjala zastupljenost terapijskih modela na način da je rastao broj ispitanika kojima je preporučena KT i/ili IIT. Već postoji niz studija koje pokazuju uspješne rezultate u oporavku beta ćelija pankreasa i poboljšanju regulacije glikemije, do kojeg je došlo zahvaljujući ranom uvođenju insulinske terapije. U rezultatima poznatih studija UKPDS i STENO 2 navodi se da rana primjena insulinske terapije utiče ne samo na dobru regulaciju glikemije, već i na ostvarivanje dobrog glikemijskog efekta, odnosno na postizanje “dobre metaboličke memorije” i nakon desetak godina trajanja bolesti [12,13]. U vodećim studijama u dijabetologiji istaknuta je neophodnost insulinizacije odmah po postavljanju dijagnoze dijabetesa, jer je tada ovaj način liječenja bezopasan i višestruko koristan [14]. Dosta ljekara se ne odlučuje za ranu insulinizaciju svojih bolesnika zbog činjenice da “bolesnici sa tipom 2 dijabetesa ne prihvataju uvođenje insulinske terapije”, što je bio slučaj i tokom našeg istraživanja (insulinsku terapiju je odbilo 24,70% u oktobru 2012; 16,92% u aprilu 2013; 13,02% u oktobru 2013). Prema navodima iz literature, smatra se da se iza ove činjenice krije nedovoljno znanje ljekara o prednostima rane insulinizacije, a sa druge strane otežavajući faktori pri uvođenju insulinske terapije su nedostatak vremena, nedovoljna posvećenost bolesniku, ali i nedostatak znanja samog bolesnika o prednostima insulinske terapije [5]. Najmanji broj ispitanika, na početku studije, je imao optimalne vrijednosti HbA1c, da bi se u

svakom sljedećem tromjesečnom periodu praćenja povećavao procenat ispitanika sa optimalnim vrijednostima HbA1c, a smanjivao procenat ispitanika sa neadekvatnim vrijednostima HbA1c. Naime na kraju našeg istraživanja, modifikovanjem terapije u cilju postizanja normoglikemije, svaki drugi ispitanik imao je vrijednost HbA1c do 6,50%, dok je vrijednost HbA1c viša od 8,50% bila prisutna kod pet ispitanika koji su koristili OAD-e, a nije bila prisutna kod ispitanika sa KT-om i/ili ITT-om. Na početku istraživanja HbA1c viši od 8,50% nađen je kod najvećeg broja ispitanika u grupi A, a na kraju istraživanja samo kod pet ispitanika u grupi A, dok u grupama B i C navedene vrijednosti nisu zabilježene.

Rezultati norveške studije koja je provedena u opštoj praksi na 1.641 pacijentu sa tipom 2 dijabetesa tokom 2003. godine, ukazali su na neophodnost modifikovanja oralne antihyperglikemijske terapije dodavanjem insulina upravo zbog visokih vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (kod 42% ispitanika HbA1c bio je iznad 7,0%) [15]. Tokom našeg istraživanja 37,73% ispitanika na početku studije su imali HbA1c iznad 7,0%, a na kraju 23,52%, što govori u prilog bolje glikoregulacije kod naših ispitanika u odnosu na navode norveške studiju.

Tokom našeg istraživanja uočili smo povećan broj ispitanika u grupama sa glikemijom do 7,00 mmol/L, a smanjenje broj ispitanika sa visokim vrijednostima glikemije. Srednje vrijednosti glikemije kod ispitanika statistički su značajno manje ( $p < 0.001$ ) nakon trinaestomjesečnog istraživanja, odnosno glikemija iznad 10,00 mmol/l nije bila prisutna u ispitivanim grupama, zahvaljujući modifikovanju farmakološke i nefarmakološke terapije prema novim smjernicama.

Rezultati UKPDS studije ukazuju na značajnu povezanost kliničkih komplikacija dijabetesa i vrijednosti glikemije, odnosno svako sniženje HbA1c za 1% povezano je sa smanjenjem rizika od 21% za sve komplikacije dijabetesa, a 37% za redukciju mikrovaskularnih komplikacija. Takođe rizik od komplikacija dijabetesa snažno je povezana i sa prethodnim hiperglikemije [16].

## ZAKLJUČAK

Na kraju trinaestomjesečnog istraživanja kod većeg broja ispitanika sa tipom 2 dijabetesa modifikovana je terapija prema važećim smjernicama za liječenje dijabetesa, odnosno uvedena je KT ili IIT u cilju postizanja optimalne glikoregulacije. Naime, preko polovine ispitanika (51,55%) na kraju istraživanja je primjenjivalo insulinsku terapiju, što je doprinijelo boljoj metaboličkoj kontroli bolesti, a time i redukciji i odlaganju njenih komplikacija. Tokom svih faza ovog istraživanja bilježen je trend povećanja broja ispitanika sa ciljnim vrijednostima HbA1c, a smanjivan broj ispitanika sa visokim vrijednostima. Na kraju studije svaki drugi ispitanik (50,59%) imao je ciljne vrijednosti HbA1c. Najveći procenat ispitanika sa IIT-om na početku (13,70%) i na kraju studije (12,40%) imao je glikemiju manju od 5,50 mmol/l, dok na kraju istraživanja ni jedan ispitanik nije imao glikemiju iznad 10,00 mmol/L.

Najvažnija prednost ili korist koja se može očekivati od kliničkih vodiča jeste unaprijeđenje kvalitet zdravstvene zaštite koju dobijaju pacijenti, a to podrazumijeva redukciju morbiditeta, mortaliteta i unaprijeđenje kvaliteta života oboljelih od dijabetes melitusa.

## PRILOG

Tabela 1. Prikaz zastupljenosti ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 prema fazama istraživanja

Diabetes melitustyp 2	Oktobar 2012.		Januar 2013.		April 2013.		Juli 2013.		Oktobar 2013.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Insulin nezavisan	371	62,77	0	0,00	313	52,96	0	0,00	287	48,56
Insulin zavisan	220	37,23	243	100,00	278	47,04	292	100,00	304	51,44
Ukupno	591		243		591		292		591	

$P\chi^2: p < 0.001$

Tabela 2. Prikaz ispitanika prema primjenjivanoj terapiji u tipu 2 dijabetesa prema fazama istraživanja

Primjenjivana terapija	Oktobar 2012.		Januar 2013.		April 2013.		Juli 2013.		Oktobar 2013.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Oralni antidijabetici		62,61	0	0,00	319	53,98	0	0,34	294	49,75
Kombinovana terapija	148	25,04	155	63,78	161	27,24	174	59,59	176	29,78
Intenzivirana insulinska terapija	73	12,35	88	36,21	111	18,78	118	40,41	121	20,47
Ukupno	591		243		591		292		591	

$P\chi^2: p < 0.001$

Tabela 3. Prikaz vrijednosti glikoliziranog hemoglobina prema tromjesečnim periodima praćenja ispitanika sa tipom 2 dijabetesa

Glikolizirani hemoglobin %	Oktobar 2012.		Januar 2013.		April 2013.		Juli 2013.		Oktobar 2013.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Do 6,50	94	15,91	51	20,99	171	28,93	94	32,19	299	50,59
6,51 - 7,00	122	20,64	37	15,23	129	21,83	65	22,26	148	25,04
7,01 - 8,50	223	37,73	96	39,51	237	40,10	121	41,44	139	23,52
Više od 8,50	152	25,72	59	24,28	54	9,14	12	4,11	5	0,85
Ukupno	591		243		591		292		591	

$P\chi^2: p < 0.001$



Tabela 4. Prikaz vrijednosti glikoliziranog hemoglobina u odnosu na grupe ispitanika i faze istraživanja

	Glikolizirani hemo- globin %	Grupa A		Grupa B		Grupa C		
		n	%	n	%	n	%	
		<b>Oktober 2012.</b>	Do 6,50	67	18,11	16	10,81	
6,51 - 7,00	81	21,89	27	18,24	14	19,18		
7,01 - 8,50	147	39,73	57	38,51	19	26,03		
Više od 8,50	75	20,27	48	32,43	29	39,73		
Ukupno	370		148		73			
<b>Januar 2013.</b>	Do 6,50	1	50,00	31	20,26	19	21,59	$P_{\chi^2}: p=0,904$
6,51 - 7,00	0	0,00	22	14,38	15	17,05		
7,01 - 8,50	1	50,00	61	39,87	34	38,64		
Više od 8,50	0	0,00	39	25,49	20	22,73		
Ukupno	2		153		88			
<b>April 2013.</b>	Do 6,50	112	35,11	34	21,12	25	22,52	$P_{\chi^2}: p<0,001$
6,51 - 7,00	77	24,14	29	18,01	23	20,72		
7,01 - 8,50	110	34,48	81	50,31	46	41,44		
Više od 8,50	20	6,27	17	10,56	17	15,32		
Ukupno	319		161		111			
<b>Jul 2013.</b>	Do 6,50	1	100,00	51	29,48	42	35,59	$P_{\chi^2}: p=0,415$
6,51 - 7,00	0	0,00	45	26,01	20	16,95		
7,01 - 8,50	0	0,00	69	39,88	52	44,07		
Više od 8,50	0	0,00	8	4,62	4	3,39		
Ukupno	1		173		118			
<b>Oktober 2013.</b>	Do 6,50	157	53,40	87	49,43	55	45,45	$P_{\chi^2}: p=0,212$
6,51 - 7,00	66	22,45	48	27,27	34	28,10		
7,01 - 8,50	66	22,45	41	23,30	32	26,45		
Više od 8,50	5	1,70	0	0,00	0	0,00		
Ukupno	294		176		121			

Tabela 5. Učestalost i procentualna struktura ispitanika sa tipom 2 dijabetesa prema vrijednostima glikemije

Glikemija (mmol/L)	Oktober 2012.		Januar 2013.		April 2013.		Juli 2013.		Oktober 2013.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Do 5,50	26	4,40	18	7,41	26	4,40	31	10,62	55	9,31
5,51 – 6,00	30	5,08	10	4,12	41	6,94	17	5,82	89	15,06
6,01 – 7,00	98	16,58	62	25,51	173	29,27	94	32,19	262	44,33
7,01 – 10,00	319	53,98	130	53,50	333	56,35	150	51,37	185	31,30
Više od 10,00	118	19,97	23	9,47	18	3,05	0	0,00	0	0,00
Ukupno	591		243		591		292		591	

$P_{\chi^2}: p < 0,001$

Tabela 6. Prikaz vrijednosti glikemija u odnosu na grupe ispitanika i faze istraživanja

	Glikemija– mmol/L	Grupa A		Grupa B		Grupa C		
		n	%	n	%	n	%	
		<b>Oktober 2012.</b>	Do 5,50	10	2,70	6	4,05	
5,51 – 6,00	19	5,14	8	5,41	3	4,11		
6,01 – 7,00	67	18,11	19	12,84	12	16,44		
7,01 – 10,00	213	57,57	73	49,32	33	45,21		
Više od 10,00	61	16,49	42	28,38	15	20,55		
Ukupno	370		148		73			
<b>Januar 2013.</b>	Do 5,50	0	0,00	10	6,54	8	9,09	$P_{\chi^2}: p=0,440$
5,51 – 6,00	0	0,00	5	3,27	5	5,68		
6,01 – 7,00	1	50,00	37	24,18	24	27,27		
7,01 – 10,00	1	50,00	81	52,94	48	54,55		
Više od 10,00	0	0,00	20	13,07	3	3,41		
Ukupno	2		153		88			
<b>April 2013.</b>	Do 5,50	11	3,45	6	3,73	9	8,11	$P_{\chi^2}: p=0,255$
5,51 – 6,00	22	6,90	13	8,07	6	5,41		
6,01 – 7,00	102	31,97	44	27,33	27	24,32		
7,01 – 10,00	174	54,55	91	56,52	68	61,26		
Više od 10,00	10	3,13	7	4,35	1	0,90		
Ukupno	319		161		111			
<b>Jul 2013.</b>	Do 5,50	0	0,00	15	8,67	16	13,56	$P_{\chi^2}: p=0,659$
5,51 – 6,00	0	0,00	9	5,20	8	6,78		
6,01 – 7,00	0	0,00	54	31,21	40	33,90		
7,01 – 10,00	1	100,00	95	54,91	54	45,76		
Više od 10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Ukupno	1		173		118			
<b>Oktober 2013.</b>	Do 5,50	21	7,14	19	10,80	15	12,40	$P_{\chi^2}: p=0,247$
5,51 – 6,00	47	15,99	24	13,64	18	14,88		
6,01 – 7,00	122	41,50	83	47,16	57	47,11		
7,01 – 10,00	104	35,37	50	28,41	31	25,62		
Više od 10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Ukupno	294		176		121			

- [1] Tešanović G, i sar. Porodična medicina. Banja Luka: Narodna i univerzitetska biblioteka Republike Srpske; 2014.
- [2] Novo A. Kliničke vodilje (Clinical Practice Guidelines), Kliničke vodilje, smjernice za kliničku praksu ili vodiči. AKAZ – Agencija za kvalitet i akreditaciju u zdravstvu u Federaciji Bosne i Hercegovine; 2017.
- [3] Savic S. Efekti primjene kliničkog vodiča u liječenju pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 [disertacija] Banja Luka: Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci; 2016.
- [4] Pejičić-Popović S, Stojisavljević-Šatara S, Tešanović G, Bukara-Radujković B, Stanetić K, Vuković B. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma – Dijabetes melitus, vodič za kliničku praksu. Banja Luka: Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske; 2010.
- [5] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Position statement. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1: S13–S72.
- [6] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Position statement. Diabetes Care 2012; 35 Suppl 1: S11–S63.
- [7] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Position statement. Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1: S11–S66.
- [8] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010. Diabetes Care 2010; 33 Suppl 1: S11–S61.
- [9] Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–79.
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.
- [11] Yahya KM, Iqbal K, Yahya H. Status of diabetic control in Urban Faisalabad as measured by HbA1C. Professional Med J 2011; 18(3): 430–5.
- [12] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.
- [13] Rujiz J. Intensive care of type 2 diabetes: what does the STENO 2 study teach us. Rev Med Suisse Romande 2004; 124 (3): 125–7.
- [14] Lalić MN, Zamklar M, Pudar G, Kocić R, Antić S, Pešić M, i sar. Nacionalni vodiča kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje dijabetes melitusa, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
- [15] Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, et al. Patient characteristics do not predict poor glycaemic control in type 2 diabetes patients treated in primary care. European Journal of epidemiology 2004; 19: 541–5.
- [16] Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405.

## PREVALENCIA BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE NA PODRUČJU OPŠTINE LAKTAŠI - JAVNO ZDRAVSTVENI PROBLEM DANAŠNJICE, DA ILI NE?

### THE PREVALENCE OF THYROID DISEASE IN THE AREA OF THE MUNICIPALITY OF LAKTAŠI – PUBLIC HEALTH PROBLEM OF TODAY, YES OR NO?

Lj. Šormaz, Ž. Pećanac, V. Kukić, Ž. Cvijetić  
JZU DZ dr Mladen Stojanović Laktaši

Uvod: Bolesti štitne žlijezde su u porastu ne samo što je dokazano ovim istraživanjem već to potvrđuju i drugi istraživači. Problem predstavljaju poremećaji funkcije, posebno kod trudnica i kardiovaskularnih oboljenja a očekuju se i veći problemi jatrogeno izazvanim uzrocima te subkliničkim stanjima kod opšte populacije gdje se postavlja pitanje da li ih liječiti.

Cilj rada: Cilj ovog rada je da se vidi učestalost bolesti štitne žlijezde na području opštine Laktaši i da li bolesti štitne žlijezde s obzirom da su u porastu predstavljaju ili će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem. Koja je od bolesti štitne žlijezde najučestalija na području opštine. Trend rasta obolijevanja od bolesti štitne žlijezde. Polna i dobna distribucija oboljenja štitne žlijezde. Broj propisanih recepata i cijena koštanja liječenja ovakvih pacijenata.

Materijal i metode: Istraživanje je retrospektivna analiza a period posmatranja je od januara 2007. do decembra 2016. godine. Korišten je deskriptivni metod a kao izvor podataka korišteni su elektronski kartoni pacijenata DZ Laktaši koji su registrovani po TPM i kojih je ukupno evidentirano i analizirano 32 551. Od toga je registrovano 4336 oboljelih od neke bolesti štitne žlijezde.

Rezultati: U ovom istraživanju je obuhvaćeno svo stanovništvo opštine Laktaši koje je registrovano u TPM i što čini ukupno 32 551 osoba a od toga uzorak stanovništva koji boluje od neke bolesti štitne žlijezde čini 4336 stanovnika što predstavlja 13,32% od ukupnog stanovništva a to dalje implicira da svaki osmi stanovnik opštine boluje od neke bolesti štitne žlijezde. Od oboljelog stanovništva 89% čini žensko stanovništvo a 11% muško. Analizirajući dobnu i polnu strukturu stanovništva nađeno je da je samo jedan muškarac obolio sa jednom godinom starosti a da svi ostali, odnosno 251 sa 30-64 godine te 170 sa preko 65 godina starosti. Dok je 326 žena oboljelo sa 15-29 godina starosti, najveći broj žena tj. 2671 obolijeva u periodu od 30-64 godine te 819 sa preko 65 godina starosti. Iz prikupljenih podataka je utvrđeno da najveći procenat, 28% je bolest E03 tj. Druge smanjene funkcije štitne žlijezde a odmah iza toga je oboljenje E04 sa 22% Druga netoksična gušavost. Maligne neoplazme sa 1% su relativno rijetke. Dok povećana funkcija štitne žlijezde E05 čini 6%, upalne bolesti štitne žlijezde čine preko 6%, a relativno je i veliki procenat, oko 8% E 079 Neoznačene bolesti štitne žlijezde što potvrđuju i druga brojna istraživanja. Smanjenu funkciju štitne žlijezde ima 1217 osoba ženskog pola i 140 muškaraca, a sa povećanom funkcijom štitne žlijezde ima 290 žena i 54 muškarca. Iz svega uočenog je vidljivo da je vodeća bolest štitne žlijezde njena smanjena funkcija kako kod muškaraca tako i kod žena što

se poklapa i sa drugim studijama koje su rađene. Kad se posmatra trend rasta lako se uoči gotovo eksponencijalan rast broja oboljelih i to sa oko 500 osoba 2007. do 4336 osoba 2016. godine što pokazuje da ukoliko se nastavi ovakav rast bolesti štitne žlijezde će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem. Kao što je ovo istraživanje pokazalo, najčešći uzrok povećanog rada štitne žlijezde je Graves-Basedova bolest (Toksična difuzna struma), koju karakteriše hipertireoidizam (60-80%). Ovo je autoimuna bolest koja se javlja u svim dobnim grupama a koju karakteriše difuzna struma, infiltrativna oftalmopatija te rijetko i pretibijalni miksedem. Toksična multinodularna struma (Plummer-ova bolest) koju karakterišu multipli nodusi u žlijezdi uzrok je hipertireoidizma u 5-15% slučajeva. Uvećanje je često praćeno dislokacijom traheje. Toksični adenom koga karakteriše solitarni nodus tvrdo elastične konzistencije uzrok je hipertireoidizma u 2-10% slučajeva. Nalazi se češće kod mlađih osoba. Subakutni tireoiditis (de Quervain-ov tireoiditis) karakteriše jak bol iznad štitne žlijezde koji iradija prema vilici i ušima a prate ga groznica, malaksalost i subfebrilne temperature. Žlijezda je difuzno uvećana, tvrda i bolna na palpaciju. Postpartalni tireoiditis koji se javlja u 5-10% žena u prvih 3-6 mjeseci nakon poroda. Blaži simptomi hipertireoidizma se uočavaju kod 5% bolesnica dok se kod ostalih uočavaju simptomi hipotireoidizma. I na kraju lijekovima izazvani tireoiditis: Amiodaron, Litijum karbonat. Hipertireoidizam se razvija u 30-35% bolesnika koji uzimaju neki od ovih preparata. Žlijezda je lakše uvećana, bezbolna. Ostali uzroci hipertireoidizma su mnogo rjeđi. Stečeni hipotireoidizam u koje spadaju: Hashimotov tireoiditis (autoimuni tireoiditis), atrofični tireoiditis (autoimuni tireoiditis), operativno uklonjeno tireoidno tkivo (tireoidektomija, subtotalna resekcija, lobektomija), primjena  $J^{131}$  u liječenju tireotoksikoza, eksterno zračenje vrata zbog tumora glave/vrata. Svi ostali uzroci su manji od 3%.

**Zaključak:** U našoj zemlji, a niti u zemljama okruženja nisu rađena istraživanja koja bi potvrdila epidemiološke podatke o hipertireoidizmu (HT). Čitajući dostupnu literaturu da se zaključiti da su i u drugim regionima svijeta ovi podaci veoma oskudni i da se uglavnom odnose na proučavanje HT u određenim kategorijama kao što su žene, graviditet, pušenje, učestalost karcinoma, kardiovaskularne bolesti (terapija Amiodaronom), smanjen ili povećan unos joda. Na osnovu dobijenih epidemioloških podataka da se zaključiti da kod nas nema još pouzdanih i validnih podataka o bolestima štitne žlijezde a posebno o hipertireoidizmu i hipotireoidizmu te bi s toga bilo umjesno uvesti nacionalne registre za bolesti štitne žlijezde te skrining programe na hipertireoidizam bar u ciljnim grupama: trudnice, kardiovaskularni bolesnici (posebno oni na terapiji Amiodaronom). Posebnu pažnju treba posvetiti problemu stresa kao prevalirajućeg negativnog faktora za nastanak bolesti štitne žlijezde kao i uticaje zračenja, ishrane, medikamentozne terapije koji su sigurno uticali na ovakav porast broja oboljenja štitne žlijezde, ali prije svega treba odati i priznanje zdravstvenim profesionalcima koji su uvodili nove metode tako da se danas u DZ Laktaši rutinski rade hormoni TSH, FT4, FT3 kao i UZV pregled štitne žlijezde. Sve je to doprinijelo da danas imamo ovakve rezultate koji nas primoravaju da se sa dužnim poštovanjem i uz veliki angažman posvetimo bolestima štitne žlijezde.

**Ključne riječi:** bolesti štitne žlijezde, epidemiologija.

**Introduction:** Thyroid diseases are increasing, which is proved not only by this research, but also by other researchers. The problem is in the disorders of the functions, particularly with pregnant women and those suffering from cardio-vascular diseases, while stronger problems are being expected to be caused by iatrogenic reasons and sub-clinical conditions with general population where the way of treating the patients is discussed.

**Aim of the paper:** The aim of this paper is to identify the frequency of thyroid diseases in the area of the municipality of Laktaši and if the thyroid disease may present public health problem, given the increase of cases with thyroid disease. What thyroid disease is most frequent in the territory of the municipality? The growth trend in thyroid disease; gender and age distribution of thyroid disease; number of prescriptions prescribed and the price of treatment of these patients.

**Material and methods:** This research is a retrospective analysis in the observed period from January 2007 until December 2016. Descriptive method has been used, while the data source were electronic cards of patients of the Health Centre Laktaši registered by TPM, and the total of 32 551 patients registered have been analysed. Out of them, 4336 individuals with some of thyroid diseases were identified.

**Results:** This research includes the entire population of the municipality of Laktaši, registered in TPM, which makes the total of 32 551 persons, out of which the sample of the population suffering from some of thyroid diseases is 4336 inhabitants, which presents 13,32% of the total population, which further on implies that every eighth citizen of the municipality suffers from a certain thyroid disease. Out of the total number of the diseased, 89% are female population and 11% are male population. Analysing the age and gender structure, it was found that only one male got ill at the age of one, while all others, and/or 251 persons at the age between 30 and 64 years of age, and 170 patients at the age over 65. While 326 women got ill at the age of 15-29, the biggest number of women, i.e. 2671, gets sick in the period from 30 to 64 years of age, and 819 of women at the age of over 65. The data collected established that the highest percentage, 28%, is the disease E03, that is other reduced functions of the thyroid gland, then comes the disease E04 with 22% Other nontoxic goitre. Malignant neoplasm is relatively rare (1%). While the increased function of the thyroid gland E05 makes up for 6%, inflammatory diseases of the thyroid gland comprise over 6%, and the percentage of E 079 is also relatively high (around 8% of unmarked thyroid gland disease, which is confirmed by numerous other researches too. 1217 female and 140 male persons suffer from the reduced function of the thyroid gland, whereas 290 women and 54 men suffer from the increased function of the thyroid gland. It can be seen from all the above stated that the leading disease of the thyroid gland is its reduced function, both in men and women, which also coincides with other studies that have been conducted. When the growth trend is observed, an almost exponential growth of the number of diseased can be seen, and namely from 500 persons in 2007 to 4336 persons in 2016. This indicates that if such a growth trend continues, the thyroid gland diseases will represent a public health problem in the future. As this research has shown, the most common cause of the increased work of the thyroid gland is Graves' disease (Toxic diffuse goitre), which is characterized by hyperthyroidism (60-80%). This is an autoimmune disease that occurs in almost all age groups, and is characterized by diffuse goitre, infiltrative ophthalmopathy, and, rarely, pretibial myxedema. Toxic multinodular goitre (Plummer's disease), which is characterized by multiple nodes in the gland, is the cause of hyperthyroidism in 5-15% of cases. The enlargement is often accompanied by the dislocation of trachea. Toxic adenoma, which is characterized by solitary node of a firm elastic consistency, is the cause of hyperthyroidism in 2-10% of cases. It is most frequently found in younger persons. Subacute thyroiditis (de Quervain' thyroiditis) is characterized by s severe pain above the

thyroid gland, which irradiates towards the jaw and ears, and is accompanied by fever, weakness and subfebrile temperature. The gland is diffusely enlarged, harder and painful when touched. Post-partum thyroiditis occurs in 5-10% of women in the first 3-6 months after giving birth to children. Milder symptoms of hyperthyroidism are noticed in 5% of patients, while the symptoms of hypothyroidism are observed in other patients. And finally, thyroiditis caused by drugs such as: Amiodarone, Lithium carbonate. Hyperthyroidism develops in 30-35% of patients who take some of these drugs. The gland is mildly enlarged, painless. Other causes of hyperthyroidism are much less frequent. Acquired hypothyroidism that comprises the following: Hashimoto's thyroiditis (autoimmune thyroiditis), atrophic thyroiditis (autoimmune thyroiditis), operatively removed thyroid tissue (thyroidectomy, subtotal resection, lobectomy), application of J<sup>131</sup> in the treatment of thyrotoxicosis, external radiation of the neck due to the head/neck tumour. All the other causes are less than 3%.

Conclusion: No researches have been done either in our country or in other countries, which would confirm the epidemiological data on hyperthyroidism (HT). Reading the available literature leads to the conclusion that these data are rather scarce in other regions too, and that they mainly refer to studying HT in certain categories such as women, pregnancy, smoking, frequency of carcinoma, cardiovascular diseases (therapy using Amiodarone), reduced or increased intake of iodine. On the basis of the obtained epidemiological data, it can be concluded that we still do not have reliable and valid data on the diseases of the thyroid gland, and especially on hyperthyroidism and hypothyroidism, which is why it would be advisable to introduce national registries for the thyroid gland diseases, as well as screening programmes for the hypothyroidism, at least in target groups: pregnant women, cardiovascular patients, (especially those using the therapy by Amiodarone). Special attention should be paid to the problem of stress as the prevalent negative factor for the emergence of thyroid gland diseases, as well as the impacts of radiation, nutrition, drugs therapy, which have surely had an impact on such a growth in the number of people suffering from the thyroid gland diseases, but above all recognition should be given to the health professionals that have been introducing new methods, so that, today, routine checks of hormones TSH, FT4, FT3 as well as the ultra sound check ups of the thyroid gland are done at the Health Centre Laktaši. All that has contributed to the fact that we have such results today that force us to devote ourselves with due respect and huge efforts to the thyroid gland diseases.

Key words: thyroid gland diseases, epidemiology

## 1.UVOD

Površina opštine je 387 kvadratnih kilometara, gdje je smješteno 36 laktaških sela u kojima prema evidencijama danas živi oko 40.000 stanovnika. Laktaši na sjeveru graniče sa područjem opštine Gradiška i Srbac, na sjeverozapadu i jugu je teritorija opštine Banjaluka, a na jugoistoku su područja opština Čelinac i Prnjavor. Teritorija opštine Laktaši se nalazi sa obje strane rijeke Vrbas, nizvodno od Banjaluke prema rijeci Savi. Sa lijeve strane Vrbasa teritorija opštine leži na obroncima banjalučke Kozare, osim uskog pojasa uz samu rijeku, sve do administrativnog centra u Laktašima, odakle ulazi u prostrano Lijevče polje. Sa desne strane Vrbasa veći dio sela nalazi se na pitomim padinama i obroncima Crnog vrha, osim uskog pojasa uz samu rijeku kao i dolinama rijeke Turjanice i Crkvene koje presijecaju ovo područje. Prosječna nadmorska visina opštine je 125 m.

Zdravstvenu zaštitu stanovništvu opštine Laktaši pruža JZU Dom zdravlja "dr Mladen Stojanović" sa svojih 137 zaposlenih radnika od kojih je preko 50% sa VSS, a zbrinjavaju 32. 551

registraovanog stanovnika. **Laktaši** su naselje i središte istoimene opštine u sjeverozapadnom dijelu Bosne i Hercegovine. Nalaze se 19 kilometara sjeverno od Banja Luke, u Lijevču polju, a poznati su između ostalog po termalnom lječilištu. Po posljednjem službenom popisu stanovništva iz 1991. godine, općina Laktaši imala je 29.832 stanovnika, raspoređenih u 37 naselja.

### 1.1. BOLESTI ŠTITNE ŽLIJEZDE

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Srpsko tireoidno društvo je izradilo: **Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje poremećaja rada štitaste žlezde.** Ministarstvo zdravlja Republike Srpske je izradilo klinički vodič za primarnu zdravstvenu zaštitu **Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma** gdje su obrađeni **Diabetes mellitus; Hipertireoza; Hipotireoza i Hiperlipoproteinemije.**(3)

Ovim vodičima su obrađeni pristupi u liječenju i dijagnostici bolesti štitne žlijezde kao što su:

#### 1.1.A DIJAGNOZA I TERAPIJA TIREOTOKSIKOZE

- a) Gravesova bolest
- b) Praćenje tiroidne funkcije bolesnika tokom medikamentne terapije Gravesove bolesti
- c) Terapija Gravesove bolesti primjenom radioaktivnog joda
- d) Operativna terapija Gravesove bolesti
- e) Toksični adenomi i polinodozna struma
- f) Tireotoksikoza koja je posljedica tiroiditisa
- g) Tireotoksikoza uzrokovana lijekovima
- h) Tiroidna oluja
- i) Subklinička hipertireoza
- j) Rijetki uzroci tireotoksikoze

#### 1.1.B DIJAGNOZA I TERAPIJA HIPOTIREOIDIZMA

- a) Primarni hipotireoidizam
- b) Subklinički hipotireoidizam
- c) Sekundarni hipotireoidizam
- d) Kongenitalni hipotireoidizam

#### 1.1.C POSTUPAK SA TIREOIDNIM BOLESTIMA U TRUDNOĆI I POSTPARTIUMU

- a) Postupak sa hipotireoidizmom
- b) Posljedice neadekvatnog liječenja hipotireoidizma tokom trudnoće
- c) Uloga majčinih tiroidnih hormona na neuralni razvoj fetusa
- d) Postupak sa hipertireoidizmom
- e) Učestalost hipertireoidizma i uzroci
- f) Klinička slika i dijagnostika hipertireoidizma majke
- g) Klinička slika i dijagnostika tranzitornog hipertireoidizma fetusa (THF)
- h) Neželjeni ishodi maternalnog hipertireoidizma
- i) Uticaj maternalnog hipertireoidizma na fetalnu i neonatalnu tiroidnu funkciju
- j) Terapija maternalnog hipertireoidizma
- k) Praćenje i ciljevi liječenja maternalnog hipertireoidizma
- l) Maternalni i fetalni aspekti izbora terapije hipertireoidizma

- Medikamentna terapija (Tionamidi, Propranolol, Jodidi)
- Hirurška terapija
- Terapija radiojodom

#### 1.1.D TERAPIJA FETALNOG HIPERTIREOIDIZMA I HIPOTIREOIDIZMA

- Unos joda i trudnoća
- Procjena adekvatnosti unosa joda
- Unos joda i laktacija

#### 1.1.E POSTPARTALNI TIREOIDITIS (PPT)

- Definicija i učestalost
- Klinička slika PTT i liječenje

#### 1.1.F AUTOIMUNE TIREOIDNE BOLESTI I NEUSPJEH TRUDNOĆE

#### 1.1.G SKRINING ZA TIREOIDNU DISFUNKCIJU U REPRODUKTIVNOM PERIODU

Štitna žlijezda luči dva hormona, tiroksin (T4) i trijodtironin (T3), koji utiču na nivo bazalnog metabolizma, neurološke i srčane funkcije. Bolesti štitne žlijezde dovode do poremećaja u lučenju ovih hormona a time i posljedično niza bolesti i patoloških stanja organizma. Hipotalamus luči tireotropni "releasing" hormon koji stimulira oslobađanje tireostimulirajućeg hormona (TSH) iz prednjeg režnja hipofize. TSH se otpušta u cirkulaciju i kontroliše stvaranje i oslobađanje T3 i T4, koji opet, inhibiraju oslobađanje TSH iz hipofize (4). Štitna žlijezda luči manju količinu T3 a najveći dio ovog hormona nastaje u perifernim tkivima dejodinacijom T4. T3 i T4 se nalaze u cirkulaciji vezani za proteinske nosače (prvenstveno za tiroksin vezujući globulin–thyroid binding globulin–TBG). Međutim samo slobodni tj. nevezani hormon je raspoloživ tkivima pa iz tih razloga stanje metabolizma bolje korelira s koncentracijom slobodnog (free), nego sa koncentracijom ukupnog hormona u plazmi, zbog čega je homeostatska regulacija funkcije štitne žlijezde usmjerena prema održavanju normalne koncentracije slobodnog hormona (FT3 i FT4). Kliničke manifestacije bolesti štitne žlijezde dovode između ostalog do **hipertireoze** koja predstavlja povećanu funkciju štitne žlijezde a klinički se manifestuje brojnim simptomima. Dok hipertireoidizam podrazumijeva kliničke manifestacije nastale kao posljedica viška tireoidnih hormona porijeklom iz štitne žlijezde, tireotoksikoza označava kliničke efekte viška tireoidnih hormona bez obzira na izvor. Subklinički oblik hipertireoidizma karakteriše normalan nivo slobodnog T4 i T3 i nizak nivo TSH. Klinički simptomi i znaci su odsutni ili nespecifični. Najčešći uzroci hipertireoidizma su: Graves-Basedova bolest (Toksična difuzna struma), Toksična multinodularna struma (Plummer-ova bolest), Toksični adenom, Subakutni tireoiditis (de Quervain-ov tireoiditis), Hronični Hashimotov (limfocitni) tireoiditis, Postpartalni tireoiditis, Lijekovima izazvani tireoiditis (Amiodaron, Litijum karbonat), Tireotoksikoza zbog prekomjerne, nekontrolisane primjene tireoidnih hormona (Thyreotoxicosis facticia), Metastatski tiroidni karcinom–folikularni hormonski aktivan, Ovarijalni tumor (Struma ovarii), Trofoblastni tumor (hCG -human chorionic gonadotropin) sekretujući i Pituitarni tumor.

Za postavljanje dijagnoze koriste se sljedeće pretrage: fizikalni pregled, nespecifične laboratorijske pretrage (KKS, DKS, jonogram, AST, ALT, alkalna fosfataza), EKG, hormoni štitne žlijezde TSH, FT4, FT3, tireoidna autoantitijela anti Tg-At, anti TPO-At, ultrazvuk štitne žlijezde, scintigrafija, aspiraciona citodijagnostika, kompjutorizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR).

Druga klinička manifestacija bolesti štitne žlijezde je smanjena funkcija štitne žlijezde ili **hipotireoza** koja se klasifikuje prema vremenu nastanka na: kongenitalni hipotireoidizam i stečeni hipotireoidizam, prema tkivnoj strukturi (odgovornoj za hipotireoidizam): Primarni (tireoidna žlijezda), Sekundarni (hipofiza), Tercijarni (hipotalamus), Kvaternalni (periferna rezistencija tkiva na hormone). Prema kliničkoj slici hipotireoidizam dijelimo na klinički manifestni i subklinički.

Hipotireoza je posljedica primarnih poremećaja u štitnoj žlijezdi u više od 98% slučajeva, a samo oko 2% su ostali uzroci, van štitne žlijezde. Prema uzroku nastanka hipotireoidizam može da bude: kongenitalni, približno 1:4000 novorođenih i stečeni hipotireoidizam kao posljedica: Hashimotov tireoiditis (autoimuni tireoiditis); Atrofični tireoiditis (autoimuni tireoiditis); Operativno uklonjeno tireoidno tkivo (tireoidectomy, subtotalna resekcija, lobektomija); Primjena J<sup>131</sup> u liječenju tireotoksikoza; Eksterno zračenje vrata zbog tumora glave/vrata.

#### 2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se vidi učestalost bolesti štitne žlijezde na području opštine Laktaši i da li bolesti štitne žlijezde s obzirom da su u porastu predstavljaju ili će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem. Koja je od bolesti štitne žlijezde najučestalija na području opštine. Trend rasta obolijevanja od bolesti štitne žlijezde. Polna i dobna distribucija oboljenja štitne žlijezde. Broj propisanih recepata i cijena liječenja ovakvih pacijenata.

#### 3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je retrospektivna analiza, a period posmatranja je januar 2007. do decembar 2016. godine. Korišten je deskriptivni metod a kao izvor podataka korišteni su elektronski kartoni pacijenata DZ Laktaši koji su registrovani po TPM i kojih je ukupno evidentirano i analizirano 32 551. Od toga je registrovano 4336 oboljelih od neke bolesti štitne žlijezde.

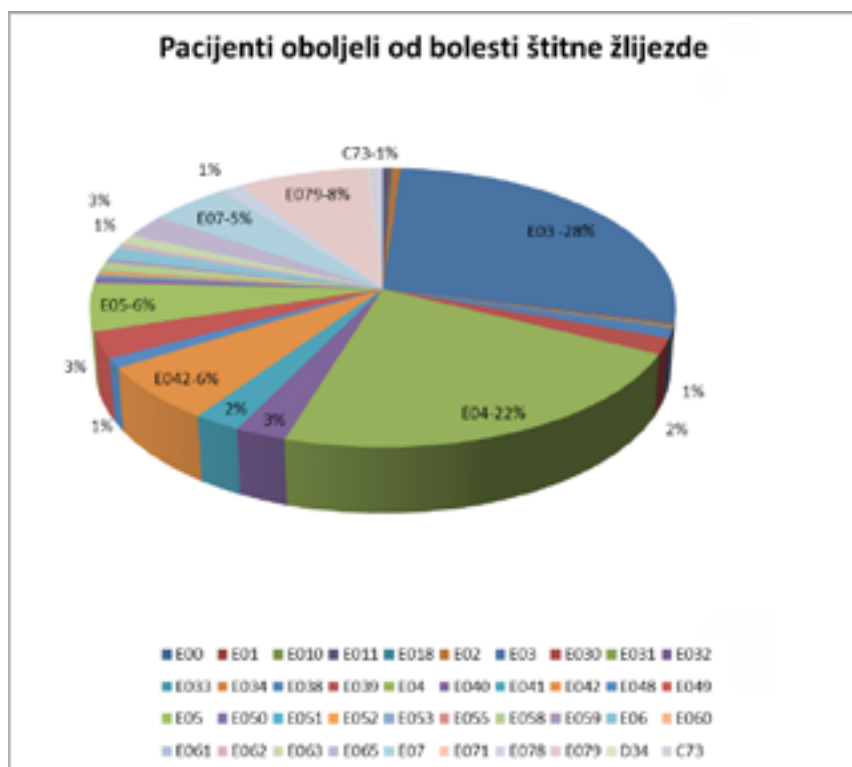
#### 4. REZULTATI RADA



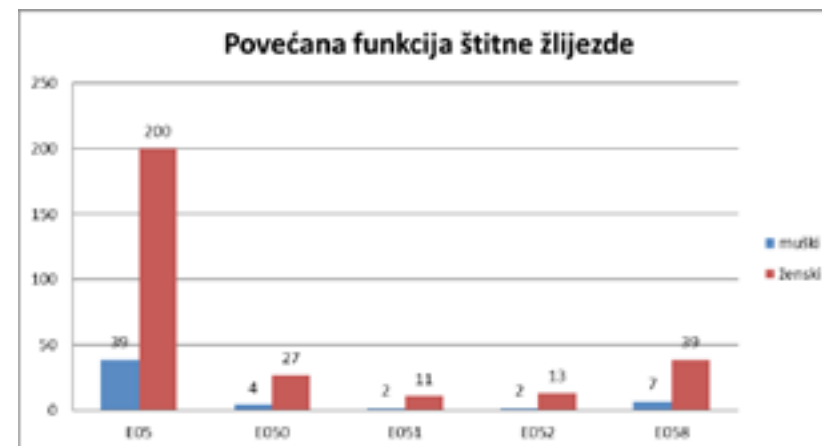
Grafikon 1. Pokazuje polnu strukturu svih pacijenata oboljelih od bolesti štitne žlijezde i iz istog se vidi da samo 11% pacijenata čine muškarci, a čak 89% su žene.



Grafikon 2. Pokazuje polnu i dobnu strukturu oboljenja štitne žlijezde iz koga se vidi da je samo jedan muškarac obolio sa jednom godinom starosti a da svi ostali, odnosno 251 sa 30-64 godine te 170 sa preko 65 godina. Dok je 326 žena oboljelo sa 15-29 godina starosti, najveći broj, tj. 2671 oboljeva u periodu od 30-64 godine te 819 sa preko 65 godina starosti.



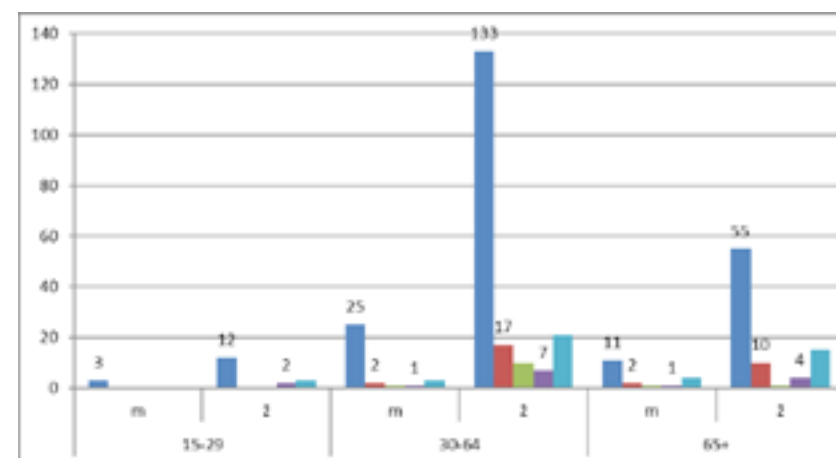
Grafikon 3. Pokazuje od koje bolesti su oboljevali naši pacijenti pa se vidi da je najveći procenat 28% E03 tj. Druge smanjene funkcije štitne žlijezde, a odmah iza toga je oboljenje E04 sa 22%. Druga netoksična gušavost. Maligne neoplazme sa 1% su relativno rijetke. Dok povećana funkcija štitne žlijezde od E05 čini 6%, upalne bolesti štitne žlijezde čine preko 6%, a relativno je veliki procenat, tj. oko 8% E 079 Neoznačene bolesti štitne žlijezde.



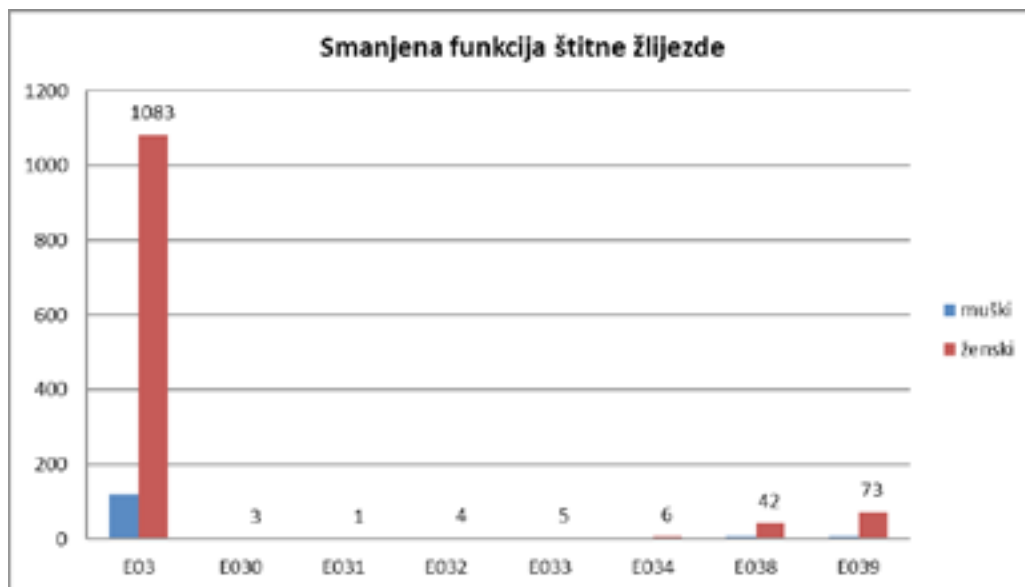
Grafikon 4. Prikazuje da od ukupno 4336 oboljelih od bolesti štitne žlijezde, sa povećanom funkcijom su 290 osoba ženskog te 54 osobe muškog spola.

	15-29		30-64		65+			
	m	z	m	z	m	z		
E05	39	200	3	12	25	133	11	55
E050	4	27			2	17	2	10
E051		11			1	10	1	1
E052	2							
E058	2	13	2	1	7	1	4	
	7	39	3	3	21	4	15	

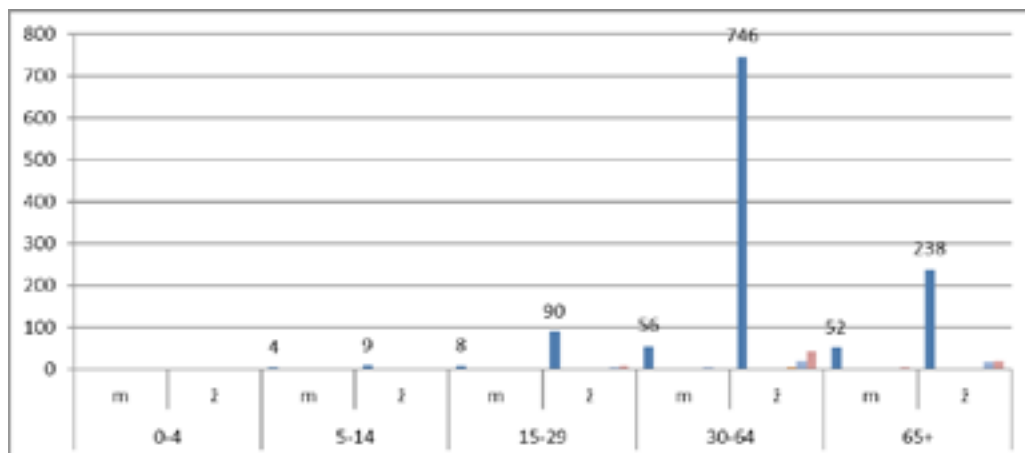
Tabela 1. Bolesti štitne žlijezde kod kojih je povećana njena funkcija



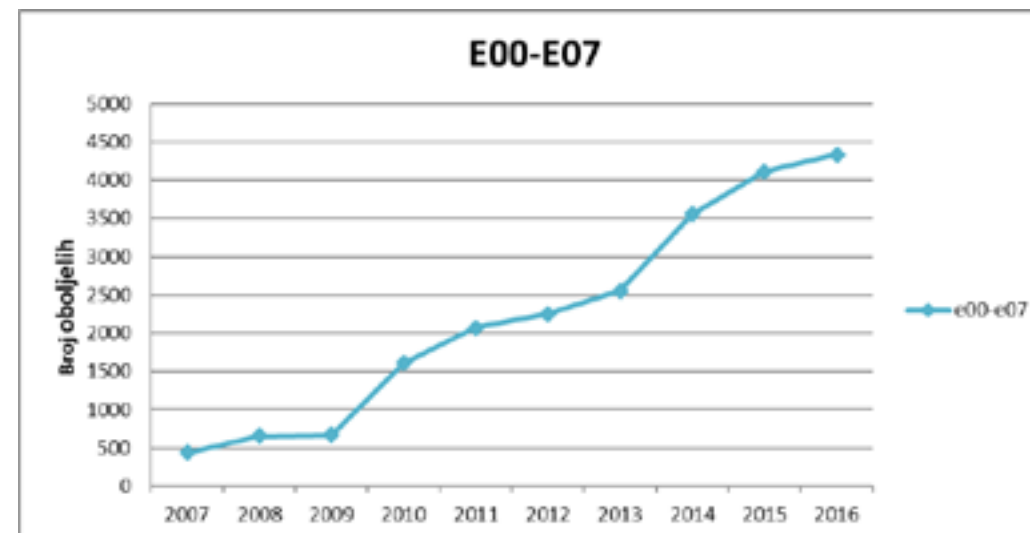
Grafikon 5. Polna i dobna podjela oboljenja povećane funkcije štitne žlijezde



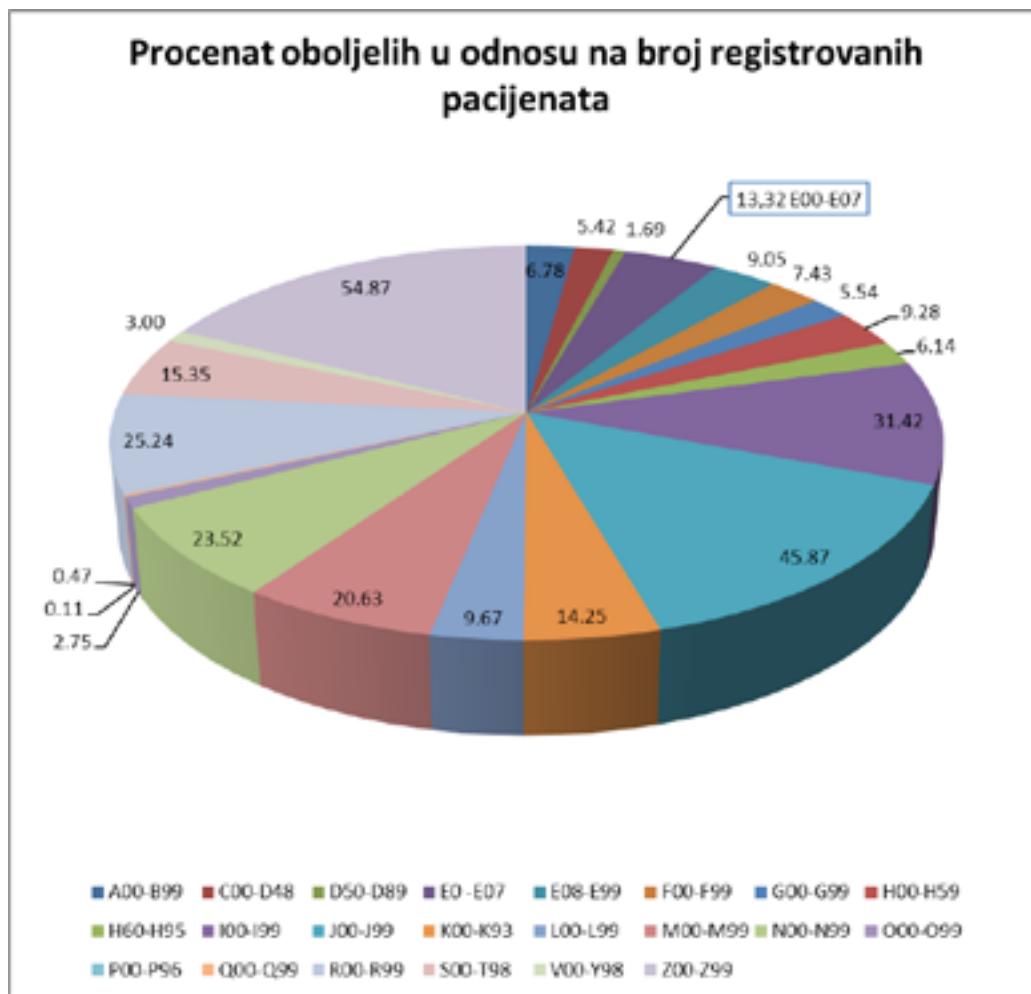
Grafikon 6. Pokazuje da je daleko veći broj, od ukupno oboljelih od neke bolesti štitne žlijezde, tačnije 4336, njih sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde. U ovu grupu spada 1217 osoba ženskog pola i 140 muškaraca.



Grafikon 7. Polna i dobna struktura smanjene funkcije štitne žlijezde



Grafikon 8. Pokazuje trend rasta obolijevanja od bolesti štitne žlijezde prateći retrospektivno period od 2007. do 2016. gdje se može uočiti gotovo eksponencijalan rast broja oboljelih i to sa oko 500 pacijenata 2007. do 4336 pacijenata 2016. godine što pokazuje da ako se nastavi ovakav rast da će bolesti štitne žlijezde u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem na koga se treba pripremiti cijela zdravstvena služba, a naravno i cijela društvena zajednica.



Grafikon 9. Ovaj grafikon ukazuje da od ukupnog broja registrovanih pacijenata, odnosno 32 551 praćenih od 2007-2016 godine na području opštine Laktaši, a koji su evidentirani u 16 TPM ima 4336 pacijenata koji boluju od neke bolesti štitne žlijezde, a to predstavlja 13,32% registrovanog stanovništva. Iz toga proizilazi da gotovo svaki osmi registrovani stanovnik opštine Laktaši boluje od neke bolesti štitne žlijezde.

## 5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju je obuhvaćeno svo stanovništvo opštine Laktaši koje je registrovano u TPM što čini ukupno 32551 osoba, od toga uzorak stanovništva koji boluje od neke bolesti štitne žlijezde čini 4336 stanovnika što predstavlja 13,32% od ukupnog stanovništva, a to bi značilo da svaki osmi stanovnik opštine boluje od neke bolesti štitne žlijezde. Od oboljelog stanovništva 89% čini žensko stanovništvo a 11% muško. Dobna struktura oboljelih je prikazana u Grafikonu 2 a pokazuje polnu i dobnu strukturu oboljenja štitne žlijezde iz koga se vidi da je samo jedan muškarac obolio sa jednom godinom starosti a da svi ostali, odnosno 251 sa 30-64 godine te 170 sa preko 65 godina. Dok je 326 žena oboljelo sa 15 do 29 godina starosti,

najveći broj žena, tj. 2671 obolijeva u periodu od 30 do 64 godine te 819 sa preko 65 godina starosti (1, 2, 3). Ova studija je epidemiološka retrospektivna studija u kojoj su analizirani podaci o bolesti štitne žlijezde iz zdravstvenih kartona pacijenata od 2007 do 2016 godine. Iz Grafikona 3 se vidi od kojih bolesti štitne žlijezde je najčešće obolijevalo stanovništvo opštine Laktaši. Vidi se da je najveći procenat, 28% E03 tj. Druge smanjene funkcije štitne žlijezde a odmah iza toga je oboljenje E04 sa 22% Druga netoksična gušavost. Maligne neoplazme sa 1% su relativno rijetke. Dok povećana funkcija štitne žlijezde od E05 čini 6%, upalne bolesti štitne žlijezde čine preko 6% a relativno je i veliki procenat, oko 8% E 079 Neoznačene bolesti štitne žlijezde što potvrđuju i druga brojna istraživanja (4,5). Uočeno je da stanovništvo obolijeva od bolesti štitne žlijezde u najvećem procentu između 30 i 64 godine, daleko više žene nego muškarci, te nakon 65 godina, ali iz Grafikona 7 je vidljivo da se bolest češće razvija od 15 do 29 godina i to uglavnom kod ženske populacije (13,15). Tokom cijelog ispitivanja, a i iz Tbl.1 i Grafikona 6 se vidi da je daleko veći broj od ukupno oboljelih od neke bolesti štitne žlijezde, tačnije 4336, njih sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde ima 1217 ženskog pola i 140 muškaraca, a sa povećanom funkcijom štitne žlijezde ima 290 žena i 54 muškarca (1,3,4). Iz svega uočenog je vidljivo da je vodeća bolest štitne žlijezde njena smanjena funkcija kako kod muškaraca tako i kod žena (6,7). Grafikon 7 je interesantan s toga jer nam pokazuje kakav je trend razbolijevanja od bolesti štitne žlijezde od 2007. pa do 2016.godine. Može se uočiti gotovo eksponencijalan rast broja oboljelih i to sa oko 500 pacijenata 2007 do 4336 pacijenata 2016 godine što pokazuje da ukoliko se nastavi ovakav rast bolesti štitne žlijezde će u budućnosti predstavljati javnozdravstveni problem na koga se treba pripremiti cijela zdravstvena služba a naravno i cijela društvena zajednica (8,9). Kao što je ovo istraživanje pokazalo najčešći uzrok povećanog rada štitne žlijezde je Graves-Basedova bolest (Toksična difuzna struma), uz koju se vezuje hipertireoidizam (60-80%) (3,4). Ovo je autoimuna bolest koja se javlja u svim dobnim grupama a karakteriše je difuzna struma, infiltrativna oftalmopatija a rijetko i pretibijalni miksedem (3,4). Toksična multinodularna struma (Plummer-ova bolest), koju karakterišu multipli nodusi u žlijezdi, uzrok je hipertireoidizma u 5-15% slučajeva. Uvećanje je često praćeno dislokacijom traheje (3,4). Toksični adenom koga karakteriše solitarni nodus tvrdoelastične konzistencije uzrok je hipertireoidizma u 2-10% slučajeva. Nalazi se češće kod mlađih osoba (10). Subakutni tireoiditis (de Quervain-ov tireoiditis) karakteriše jak bol iznad štitne žlijezde koji iradira prema vilici i ušima a prate ga groznica, malaksalost i subfebrilne temperature. Žlijezda je difuzno uvećana, tvrda i bolna na palpaciju. Postpartalni tireoiditis javlja se u 5-10% žena u prvih 3-6 mjeseci nakon poroda. Blaži simptomi hipertireoidizma se uočavaju kod 50% bolesnika a kod ostalih se uočavaju simptomi hipotireoidizma. I na kraju lijekovima izazvani tireoiditis - Amiodaron - Litijum karbonat. Hipertireoidizam se razvija u 30-35% bolesnika koji uzimaju neki od ovih preparata. Žlijezda je lakše uvećana, bezbolna (11). Ostali uzroci hipertireoidizma su mnogo rjeđi. Kod hipotireoidizma uzroci su: Kongenitalni hipotireoidizam (približno 1:4000 novorođenih), a radi se o Tireoidna disgenezija (90%) - agenezija (30%) - ektopija (60%). Stečeni hipotireoidizam u koje spadaju: Hashimotov tireoiditis (autoimuni tireoiditis), atrofični tireoiditis (autoimuni tireoiditis), operativno uklonjeno tireoidno tkivo (tireoidektomija, subtotalna resekcija, lobektomija), primjena J<sup>131</sup> u liječenju tireotoksikoza, eksterno zračenje vrata zbog tumora glave/vrata. Svi ostali uzroci su manji od 3%. Na kraju istraživanja je prikazano u tbl 2 koliko je ukupno propisanih recepata u ambulantomata DZ za cijelo vrijeme posmatranja kretanja bolesti i cijena koštanja istih, a u tbl 3 je prikazan isti podatak na godišnjem nivou.



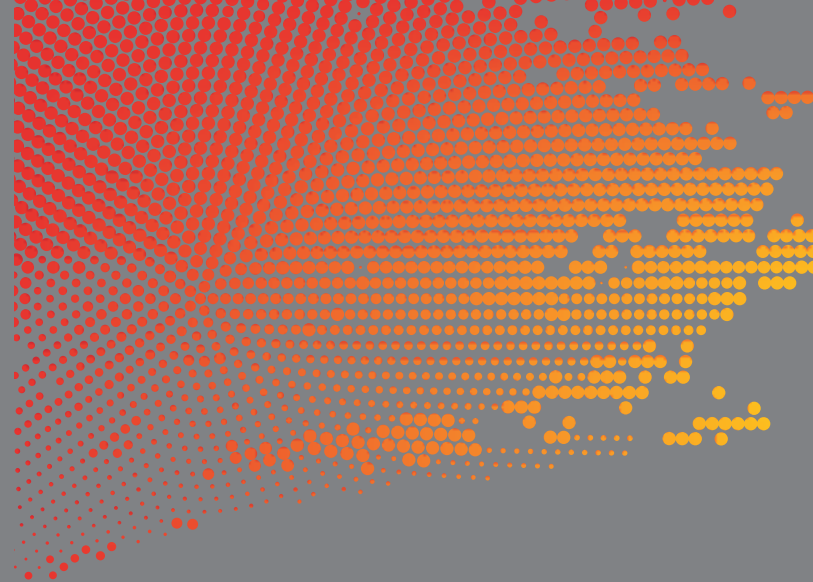
## 6. ZAKLJUČAK

Ova studija je pokazala kao i sve do sad rađene studije da dolazi do porasta bolesti štitne žlijezde u gotovo cijeloj populaciji. Pokazano je i dokazano da žene daleko češće obolijevaju od bolesti štitne žlijezde i to najvećim dijelom od hipotireoze, sa klinički izraženim manifestacijama, ali veliki problem predstavlja subklinička hipotireoza. Postoje razvijene evropske i američke smjernice za rano otkrivanje i liječenje bolesti štitne žlijezde posebno hipotireoze i hipertireoze, a uz te preporuke su mnoge države razvile Nacionalne vodiče za liječenje hipertireoze i hipotireoze. Tako su razvijeni vodiči u Srbiji, Hrvatskoj, Republici Srpskoj kako bi se što više ujednačili pristupi dijagnostici i ranom otkrivanju te liječenju tih bolesti s obzirom da su bolesti štitne žlijezde najrasprostranjenije bolesti endokrinog sistema, posebno hipotireoza. Danas je dijagnostika hipotireoze jednostavna - dovoljno je odrediti nivo TSH u serumu. Odsustvo klinički specifičnih karakteristika hipotireoze kao i bilo kakvih drugih simptoma dalo je mogućnost mnogim istraživačima da predlože skrining hipotireoze u odraslih osoba. Ipak se i dalje razmatra odnos troškova i sama korist takvog skrininga (12,13). Takođe, nije do kraja riješen problem subkliničke hipotireoze (povećan nivo TSH pri normalnim koncentracijama tireoidnih hormona), za sada su trudnice i žene koje planiraju trudnoću jedina kategorija osoba kojima se preporučuje supstituciona terapija. U našoj zemlji, a niti u zemljama okruženja, nisu rađena istraživanja koja bi potvrdila epidemiološke podatke o hipertireoidizmu (HT). Čitajući dostupnu literaturu da se zaključiti da su i u drugim regionima svijeta ovi podaci veoma oskudni i da se uglavnom odnose na proučavanje HT u određenim kategorijama kao što su žene, graviditet, pušenje, učestalost karcinoma, kardiovaskularne bolesti (terapija Amiodaronom), smanjen ili povećan unos joda. Na osnovu dobijenih epidemioloških podataka da se zaključiti da kod nas nema još pouzdanih i validnih podataka o bolestima štitne žlijezde, a posebno o hipertireoidizmu i hipotireoidizmu te bi s toga bilo umjesno uvesti nacionalne registre za bolesti štitne žlijezde te skrining programe na hipertireoidizam bar u ciljnim grupama: trudnice, kardiovaskularni bolesnici (posebno oni na terapiji Amiodaronom) (14,15). Posebnu pažnju treba posvetiti problemu stresa kao ev. prevalirajućeg negativnog faktora za nastanak bolesti štitne žlijezde, kao i uticaje zračenja, ishrane, medikamentozne terapije koji su sigurno uticali na ovakav porast broja oboljenja štitne žlijezde, ali prije svega treba odati i priznanje zdravstvenim profesionalcima koji su uvodili nove metode tako da se danas u DZ Laktaši rutinski rade hormoni TSH, FT4, FT3 kao i UZV pregled štitne žlijezde. Sve je to doprinijelo da danas imamo ovakve rezultate koji nas primoravaju da se sa dužnim poštovanjem i uz veliki angažman posvetimo bolestima štitne žlijezde.

## 7. LITERATURA

- [1] Calo PG, Tatti A, Farris S, Mallocci A, Nicolosi A: Differentiated thyroid carcinoma and hyperthyroidism: a frequent association?. *Chir Ital*, 2005, 57(2):193-7.
- [2] Manji N et al: Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec; 91(12):4873-4880
- [3] Manson, JE, Willett WC, Michels KB, Holm IA, Alexander EK, Utiger RD: Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 2005; 165(14):1606-1611.
- [4] Nyirenda MJ, Clark DN, Finlayson AR, Read J, Elders A, Bain M, Fox KA, Toft AD: Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid*. 2005 Jul; 15(7):718-24.

- [5] Wilson et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in elderly: a community-based cross-sectional survey, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, Dec; 91(12):4809-16.
- [6] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42:140-5.
- [7] Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franclyn JA. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism—Prognostic Factors for Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(8):3611-3617.
- [8] American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine practice*. 2002; 8(6):45-466
- [9] Gharib H, Tuttle M, Baskin J, Fish L, Singer P, and McDermott M. CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 90(1):581-585.
- [10] British Columbia Medical Association. Thyroid Disease—Thyroid Function Tests in the Diagnosis and Monitoring of Adults. Guidelines. 2004.
- [11] Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2006; 295:1033-104.
- [12] Glinioer D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ*. 2007; 335: 300-2
- [13] U.S. National Library of Medicine Thyrotoxicosis. [20.6.2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Thyrotoxicosis>.
- [14] U.S. National Library of Medicine Hyperthyroidism. [20.6.2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Hyperthyroidism>
- [15] Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(5 Suppl):1–50.



# INDEKS AUTORA

## A

---

Aksentić, V. 89  
Aničić, M. 91  
Antić, S. 48  
Arežina, A. 91  
Avram, S. 100

## B

---

Bajić, Z. 134  
Bajkin, I. 96  
Balaban, I. 87  
Bambulović-Petrović, R. 80  
Banduka, T. 140  
Barlov, M. 144  
Bejzurić, I. 122  
Benc, D. 95  
Berić, D. 91  
Bijelić, R. 102, 213  
Biuković, D. 84  
Blagojević, M. 93  
Bobić, V. 151  
Bogavac-Stanojević, N. 100  
Bojić, M. 85  
Bojinović-Rodić, D. 134  
Borovčanin, D. 79  
Bošnjak, Ž. 123  
Brkić, M. 37, 99, 101, 104, 114, 115, 118, 142, 205, 235  
Bubić, D. 91, 136  
Bukara-Radujković, G. 72, 88, 94, 116, 151, 155  
Bureković, A. 67

## C

---

Carić, B. 43, 114, 115, 119, 125, 126, 191  
  
Cerić, A. 99  
Cvetković, V. 71  
Cvijetić, Ž. 110, 140, 303

## Ć

---

Ćirić, J. 29

## Č

---

Čančar, O. 82  
Čegar, A. 130, 131, 139

## D

---

Damjanović, S. 27, 28  
Dardić, Z. 118  
Dimitrijević Srećković, V. 74  
Dukić, N. 82  
Duvnjak, L. 59

## Đ

---

Đajić, B. 145  
Đajić, V. 51  
Đaković, M. 156  
Đekić, D. 43, 55, 83, 85, 142, 191  
Đukić, D. 92  
Đurđević, M. 143

## E

---

Erceg, D. 99

## F

---

Filipović-Subotić, N. 80, 129

## G

---

Gašić, B. 83, 87, 90, 92, 121  
Glamočanin, T. 143  
Gordana, Š. 79  
Grabež, M. 106, 259  
Grbić, A. 45, 83, 85, 101, 104, 114, 115, 118, 129, 139, 142, 205, 235  
Grujičić, M. 87, 90, 92, 121, 130, 146

## H

---

Hajder, M. 65, 86, 96, 148  
Hasanbegović, S. 73  
Horozić, B. 83  
Husarić, S. 86, 138, 148

## I

---

Ičin, T. 96  
Imamović, N. 152  
Ivanović, N. 78, 132, 149, 150  
Ivović, M. 101, 205

## J

---

Jandrić, Lj. 107, 271  
Jandrić, S. 105, 243  
Janež, A. 58  
Janković, S. 122  
Jašarević, L. 86, 138, 148  
Jelača, V. 81, 127, 128  
Jelić Jakovljević, N. 153, 154

Jelić, S. 30  
Jelisavac, N. 124  
Jevrić, A. 81, 127, 128  
Jojić, D. 88, 151  
Jotić, A. 56  
Jovandić, Lj. 143

## K

---

Kaštelan, D. 32  
Kendereški, A. 38  
Kević, V. 97, 135  
Knežević, T. 43, 83, 85, 114, 142, 191  
Kovačević Gašić Kajkut, A. 133  
Kovačević-Gašić-Kajkut, A. 134  
Kovačević, M. 82  
Kovačević-Preradović, T. 70  
Kovačević, V. 143  
Kukić, V. 110, 303

## L

---

Lakić, Lj. 50  
N. M. Lalić 68  
Lalić, K. 64  
Lalić, N. M. 25, 26, 52  
Ljuboja, O. 155  
Lončar, D. 86, 138, 148

## M

---

Malešević, G. 40, 41, 85, 114, 115, 118, 142, 167, 175

Malinović Pančić, J. 43, 119, 125, 126, 191

Mališ, S. 82

Mandić, D. 117

Marić, N. 88, 151

Marina, Lj. 101, 205

Marković, D. 153, 154

Medić-Stojanoska, M. 96

Mićić, D. 53, 60

Mićić Zrnić, D. 87, 90, 92, 121

Mijailović, N. 144

Mikač, G. 84

Milanović, R. 98

Milekić, J. 80, 130, 131, 139

Milenković, T. 57

Miljić, D. 47

Miljković, D. 137, 147

Miljković, V. 94, 116, 151, 155

Milojević, D. 71

Mirjanić-Azarić, B. 100

Mitrakou, A. 25

Mitrović, J. 122

Mitrović, M. 49, 95, 96

Mrgud, J. 146

Mršić, D. 86, 138, 148

## N

---

Nedeljković Beleslin, B. 35

Nežić, L. 117

Nikolić-Đurović, M. 34

Nikolić-Pucar, J. 134

Nogo, R. 79

Novaković Bursać, S. 105, 243

Novaković-Paro, J. 96

Nuždić, N. 133

## O

---

Ostojić, M. 70

## P

---

Pašić, J. 86, 138, 148

Pašić, R. 148

Pećanac, Ž. 110, 140, 303

Pejaković, S. 95

Pejin, R. 96

Pekić, S. 46

Pešić, M. M. 66

Petakov, M. 44

Petković, M. 100

Petković, S. 131

Petković, Su. 133

Petrović, V. 103, 108, 124, 152, 221, 281

Polovina, S. 62

Popović, B. 125

Popović, Đ. S. 95, 96

Popović-Pejičić, S. 24, 40, 41, 42, 43, 54, 55, 69, 84, 91, 103, 106, 107, 108, 114, 115, 118, 120, 130, 167, 175, 183, 191, 221, 259, 271, 281

Prodanović, B. 131, 133, 139

Prodanović, J. 95

Prodanović, V. 82

Prtina, A. 106, 259

Pucar-Nikolić, J. 133

## R

---

Rahelić, D. 31

Rajić, R. 143

Rajin, D. 94

Rakita, G. 142

Rašeta, N. 89

Risović, I. 42, 90, 91, 120, 183

Rudić Grujić, V. 106, 259

## S

---

Salapura, A. 146

Savić, S. 97, 104, 109, 122, 123, 135, 235, 293

Sokolović, D. 82

Soldat-Stanković, V. 40, 41, 87, 114, 115, 117, 167, 175

Solomun, B. 88, 151

Solomun, Lj. 88, 151

Stanetić, B. 70

Stanetić, K. 97, 109, 122, 123, 135, 140, 145, 156, 293

Stanivuk, Lj. 103, 107, 108, 221, 271, 281

Stanković, M. 152

Stanković, S. 40, 41, 167, 175

Stanković, S. (Niš) 71

Stojaković-Jelisavac, T. 100

Stojanović, D. 100

Stojisavljević, D. 103, 107, 221, 271

Stojković, B. 123

Stokić, E. 63, 95, 96

Subotić, D. 94

## Š

---

Šamu, J. 98

Šećerov Zečević, D. 55

Šehić-Merić, J. 86, 138, 148

Šiljegović, O. 145

Šobot, N. 83

Šormaz, Lj. 110, 140, 303

Šumarac-Dumanović, M. 61

## T

---

Talić, G. 105, 243

Tamburić, R. 143

Tešanović, G. 97, 109, 123, 135, 152, 293

Tešić, D. S. 95

Todorović, S. 137, 147

Tomanić, M. 80, 131

Tomić, D. 95

Tomić-Naglić, D. 95, 96

Topić, G. 83, 90, 92, 121

Turanjanin, S. 82

## U

---

Uri, E. 98

## V

---

Vasić, K. 71

Vasiljević, Lj. M. 144

Vasiljević, N. 106, 259

Velija Ašimi, Z. 39

Vidaković, V. 124

Vladičić Mašić, J. 82

Vlatković, V. 42, 87, 90, 92, 120,

121, 146, 183

Vojvodić, D. 90, 92, 121

Volaš Tovirac, M. 122

Vrhovac, Z. 99, 101, 118, 205

Vučić, J. 71

Vujić, E. 78, 132, 149, 150

Vujić, G. 99

Vujović, S. 36, 101, 205

Vuković, B. 43, 191

Vuković, B. (Novi Sad) 95, 96

Vulić, D. 54, 55, 83

## **Z**

---

Zivlak-Radulović, N. 141

## **Ž**

---

Žarković, B. 78, 132, 149, 150

Žarković, M. 33

Živanić, D. 134

Živić, S. 71



# SAZNAJTE KAKO LYXUMIA

LIKSISENATID

## MOŽE DOPRINIJETI LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2



- + Lyxumia - novi prandijalni agonist GLP-1 receptora za primjenu jedanput na dan
- + Lyxumia - omogućava individualizaciju liječenja s agonistima GLP-1 receptora, prilagođeno potrebama Vaših bolesnika<sup>1</sup>
- + Lyxumia - je indicirana za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2, u kombinaciji sa OAD\* i/ili bazalnim inzulinom

\*OAD - oralni antidiabetici

Samo za zdravstvene radnike. Prije propisivanja molimo u cjelosti pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputstvo o lijeku Lyxumia<sup>®</sup>

SANOFI DIABETES

Lyxumia<sup>®</sup>  
liksisenatid

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA: LYXUMIA 10 mikrograma rastvor za injekciju, LYXUMIA 20 mikrograma rastvor za injekciju. 2. KVANTITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV: Jedna doza (0,2 ml) sadrži 10 mikrograma (10 µg) liksisenatida (50 µg po ml). Jedna doza (0,2 ml) sadrži 20 mikrograma (20 µg) liksisenatida (100 µg po ml). 3. TERAPIJSKE INDIKACIJE: Lyxumia je indicirana za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 za postizanje regulacije glikemije u kombinaciji sa oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze u krvi i/ili bazalnim inzulinom kada ti lijekovi u kombinaciji sa dijetom i tjelovježbom ne omogućuju dovoljno dobru regulaciju glikemije. 4. POSKOLOGIJA I NAČIN PRIMJENE: Inicijalni **Početna doza:** doziranje počinje sa 10 µg lijeka Lyxumia jedanput na dan tokom 14 dana. Doza održavanja: fiksna doza održavanja od 20 µg lijeka Lyxumia jedanput na dan počinje se primjenjivati 15. dana. Lyxumia se primjenjuje jedanput na dan, unutar sat vremena prije bilo kojeg dnevnog obroka. Kada se oslabije napredakni obrok, poželjno je da se prandijalna injekcija lijeka Lyxumia primjeni prije tog istog obroka svaki dan. Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji metforminom, dodatna doza metformina ne mora se mijenjati. Kada se Lyxumia dodaje postojećoj terapiji sulfonilureom ili bazalnim inzulinom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilurea ili bazalnog inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Sigurnost primjene i djelotvornost Liksisenatida u djeci i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljeni. Nema podataka o primjeni u djeci. Lyxumia se injicira supkutano u bedro, abdomen ili nadlakticu. Lyxumia se ne smije primjenjivati intravenski niti intramuskularno. Za sve dodatne informacije pogledajte kompletan SmPC. 5. KONTRAINDIKACIJE: Preosjetljivost na aktivni sastojak ili neku od pomoćnih supstanci. 6. POSEBNA UPOZORENJA I POSEBNE MJERE OPREZA PRI UPOTREBI: Nema iskustva sa primjenom liksisenatida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, pa se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Liksisenatid se ne smije primjenjivati za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Poseban oprez je potreban kod oboljelih kao što su: akutni pankreatitis, teška bolest probavnog sistema, zloćudne bubinske funkcije, hipoglikemija, dehidracija. Grupa bolesnika u kojih lijek nije ispitivan: Liksisenatid nije ispitivan u kombinaciji sa inhibitorima dipeptidilpeptidaze 4 (DPP 4), lijekovi u liječenju bolesti sa kongestivnim zatajenjem srca je ograničeni. Za sve dodatne informacije pogledajte kompletan SmPC. 7. INTERAKCIJE SA DRUGIM LIJEKOVIMA: Liksisenatid je peptid koji se metabolizira citosolnim P450. U ispitivanjima in vitro liksisenatid nije uticao na aktivnost ispitivanih izozima citohroma P450 niti humanih proteinoma. Liksisenatid smanjuje apsorpciju željaca, što može smanjiti brzinu apsorpcije personalne primjenjivanih lijekova. Bolesnici koji primaju lijekove koji imaju ozak terapijski indeks ili zahtijevaju pažljivo klinički nadzor mora se pažljivo pratiti, posebno u vrijeme započinjanja liječenja liksisenatidom. Bolesnicima treba savjetovati da personalne lijekove čija djelotvornost ovisi o gastrointestinalnim koncentracijama, poput antibiotika, orna najmanje 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije liksisenatida. Gastrointestinalne formulacije koje sadrže supstance osjetljive na razgradnju u željaca moraju se primijeniti 1 sat prije ili 4 sata nakon injekcije Liksisenatida. 8. FERTILNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE: Žene reproduktivne dobi: Lyxumia se ne preporučuje u žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju. Trudnoća: Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Lyxumia u trudnica. Izloženja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksicitet (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude. Lyxumia se ne smije uzimati u trudnoći. Umjereno toga se preporučuje primjena inzulina. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudniti, treba prekinuti liječenje lijekom Lyxumia. Dojenje: Nije poznato izlučuje li se Lyxumia u majčino mlijeko. Lyxumia se ne smije primjenjivati tokom dojenja. Placental: Izloženja na životinjama ne ukazuju na direktnu štetnu učinke na placentu. 9. UTICAJ NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA I MAŠINARIA: Lyxumia ne utiče ili zanemarlivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i radna mašinama. Ako se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom ili bazalnim inzulinom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tokom upravljanja vozilom ili radu na mašinama. 10. NEŽELJENI EFEKTI: Vrlo česte: hipoglikemija (u kombinaciji sa sulfonilureom i/ili bazalnim inzulinom), glavobolja, mučnina, povećanje i proljev. Česti: gripa, infekcija gornjih dišnih puteva, cisti, virusna infekcija, hipoglikemija (u kombinaciji samo sa metforminom), omaglica, somnolencija, dispepsija, bol u leđima i srčub u mjestu injekcije. 11. PREDOZIRANJE: U slučaju predoziranja Liksisenatidom u dozama do 30 µg dnevno na dan primjenjivani u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u sklopu 13 sedmičnog ispitivanja. Primjenjiva je povremena incidencija gastrointestinalnih poremećaja. U slučaju predoziranja mora se osvrći odgovarajuće supportive liječenje u skladu sa bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima te smanjiti dozu Liksisenatida na propisano dozu. 12. FARMADINAMIČKE OSOBINE: ATC kod: B10BX10. 13. REŽIM IZDAVANJA LIJEKA: Ili - Lijek se izdaje sa ljekarskim receptom. 14. NOSITELJ ODOBRENJA ZA BIH: Sanofi-Aventis d.o.o. Sarajevo/Ju Andrija Zlatkovića 1/8, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina. 15. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BIH: 04-07-9-2014/13 od 11.02.2014.god.

Referencija: 1. Priloga prema Inzulin S et al. Diabetes Care 2012; 35:1364-79



SREBRNI SPONZORI



BRONZANI SPONZOR







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

## GLAVNI ORGANIZATOR



Министарство здравља и  
социјалне заштите  
Републике Српске

## POKROVITELJ



MEDICINSKI FAKULTET  
BANJA LUKA



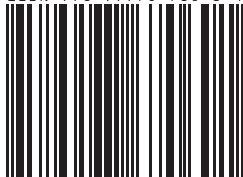
*Univerzitetski klinički  
centar Republike Srpske*  
UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

## KOORGANIZATORI



## TEHNIČKI ORGANIZATOR

ISBN 978-99976-706-0-1



9 789997 670601