



UDRUŽENJE ENDOKRINOLOGA
I DIJABETOLOGA
REPUBLIKE SRPSKE



4. KONGRES

ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA

REPUBLIKE SRPSKE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

**KNJIGA SAŽETAKA
I ODABRANIH RADOVA
U CJELOSTI**

26.-28. septembar 2025. godine

**BANSKI DVOR
BANJA LUKA**

www.uedrs.com



IZDAVAČ

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Aleksandra Marković

RECENZENTI

Prof. dr Sandra Pekić- Đurđević, redovni profesor
Katedra za internu medicinu, Medicinski fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Vlastimir Vlatković, redovni profesor
Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

DIZAJN I TEHNIČKA PRIPREMA: „Medici.com“, Banja Luka

DTP: Sretko Bojić

LINK

<https://uedrs.com/wp-content/uploads/2025/10/Knjiga-sazetaka-i-odabranih-radova-u-cjelosti-4.-kongres-UEDRS.pdf>

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

616.379-008.64(082)(0.034.2)
612.43(082))(0.034.2)

КОНГРЕС ендокринолога и дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем (4 ; 2025 ; Бања Лука)

Knjiga sažetaka i odabranih radova u cjelosti / 4. kongres endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 09-12.09.2021. = 4nd Endocrinology and Diabetology Congress of Republic of Srpska with International Participation ; 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 ; [urednik Aleksandra Marković]. - El. zbornik. - Banja Luka : Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske, 2025

Način pristupa (URL): <https://uedrs.com/wp-content/uploads/2025/10/Knjiga-sazetaka-i-odabranih-radova-u-cjelosti-4.-kongres-UEDRS.pdf>. - Опис извора дана 14.10.2025.
- Насл. са насл екрана. - Ел. публикација опсега 174 стр. - Библиографија уз сваки рад. - Регистар. - Abstracts.

ISBN 978-99976-706-2-5

COBISS.RS-ID 143323649



Program kontinuirane edukacije je akreditovan rješenjem Ministarstva zdravlja i
socijalne zaštite Republike Srpske broj 11/04-500-2-201/25 od 18.09.2025,
kao Međunarodni kongres.

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

Velika mi je čast i zadovoljstvo da Vas, u ime glavnog organizatora Kongresa, i u svoje lično ime, pozdravim i poželim dobrodošlicu na 4. kongres endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, koji se održava od 26. do 28. septembra 2025. godine u Banjoj Luci.

Ovaj skup okuplja eminentne stručnjake iz naše zemlje i regiona, sa ciljem razmjene znanja, iskustava i najnovijih dostignuća u endokrinologiji i diabetologiji. Kongres nam pruža dragocjenu priliku da zajednički sagledamo savremene izazove, otvorimo nove perspektive u dijagnostici i terapiji, te unaprijedimo saradnju na dobrobit naših pacijenata.

Izuzetnu zahvalnost dugujemo svim predavačima iz zemlje i inostranstva, koji su nesebično prihvatili da nam se pridruže i obogate program novim sadržajima. Njihova stručnost i iskustvo garant su kvalitetnog i uspješnog rada Kongresa. Jednako zahvaljujem i svim učesnicima, čija će aktivna ili pasivna participacija i konstruktivne diskusije dodatno obogatiti stručni i naučni sadržaj ovog skupa.

Od posebnog značaja je činjenica da u radu Kongresa učestvuju ne samo afirmisani endokrinolozi i diabetolozi, već i mladi endokrinolozi, kao i kolege iz drugih specijalnosti. Njihovo prisustvo i učešće svjedoče o kontinuitetu znanja i garancija su da će budućnost endokrinologije i diabetologije biti u sigurnim rukama.

Zahvaljujemo se institucijama i ustanovama Republike Srpske koje su dale podršku ovom događaju, jer njihova podrška daje poseban značaj i doprinos uspješnoj realizaciji Kongresa.

Posebnu zahvalnost dugujemo sponzorima Kongresa, bez čije podrške ovaj skup ne bi mogao biti realizovan na ovako visokom nivou.

Sigurna sam da će ovaj Kongres, osim razmjene stručnih saznanja, biti i prilika za stvaranje novih ideja, prijateljstava i saradnji koje će se nastaviti i nakon njegovog završetka.

Najiskrenije želim da se osjećate prijatno u Banjoj Luci i da Vam boravak na Kongresu donese inspiraciju, motivaciju i nova saznanja koja ćete prenijeti u svoju svakodnevnu praksu.

*Srdačno,
Prof. dr Aleksandra Marković
Predsjednik Kongresa*

Dear colleagues and friends,

It is my great honor and pleasure, on behalf of the main organizer of the Congress and in my own name, to welcome you to the 4th Congress of Endocrinologists and Diabetologists of the Republic of Srpska with international participation, held from September 26 to 28, 2025, in Banja Luka.

This event brings together eminent experts from our country and the region, with the aim of exchanging knowledge, experience, and the latest achievements in endocrinology and diabetology. The Congress offers a valuable opportunity to jointly address contemporary challenges, open new perspectives in diagnostics and therapy, and strengthen cooperation for the benefit of our patients.

We owe special gratitude to all speakers from the country and abroad who have selflessly accepted to join us and enrich the program with new content. Their expertise and experience are a guarantee of the quality and success of the Congress. I equally thank all participants, whose active or passive involvement and constructive discussions will further enrich the scientific and professional content of this event.

Of particular importance is the fact that not only established endocrinologists and diabetologists, but also young endocrinologists and colleagues from other specialties, are participating in this Congress. Their presence and contribution testify to the continuity of knowledge and are a guarantee that the future of endocrinology and diabetology will be in safe hands.

We are also grateful to the institutions and organizations of the Republic of Srpska that have supported this event, as their support gives special significance and contributes to the successful realization of the Congress.

Special thanks are extended to the sponsors of the Congress, without whose support this event could not have been organized at such a high level.

I am confident that this Congress, in addition to the exchange of professional knowledge, will be an opportunity to create new ideas, friendships, and collaborations that will continue long after its conclusion.

I sincerely wish you a pleasant stay in Banja Luka, and may your time at the Congress bring you inspiration, motivation, and new knowledge to apply in your daily practice.

*Sincerely,
Prof. Aleksandra Marković, MD, PhD
President of the Congress*

ORGANIZATOR

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

PREDSJEDNIK KONGRESA

Prof. dr Aleksandra Marković

SEKRETARI

Ass.dr Tamara Dojčinović

Viši. ass. dr Jelena Malinović-Pančić

Dr Milan Grubor

NAUČNI ODBOR

Predsjednik

Prof. dr Aleksandra Marković

Članovi

Prof. dr Đuro Macut

Prof. dr Miloš Žarković

Prof. dr Svetlana Vujović

Akademik Nebojša Lalić

Prof. dr Snježana Popović-Pejičić,
dopisni član ANURS-a

Prof. dr Gordana Bukara- Radujković

Prof. dr Mirjana Šumarac- Dumanović

Prof. dr Sandra Pekić- Đurđević

Prof. dr Biljana Nedeljković- Beleslin

Prof. dr Milena Mitrović

Prof. dr Milena Brkić

Prof. dr Ivona Risović

Prof. dr Bojana Carić

Prof. dr Zelija -Velija Ašimi

Prof. dr Milka Mavija

Prof. dr Nada Banjac

Prof. dr Vlastimir Vlatković

Prof. dr Peđa Kovačević

Prof. dr Milorad Grujičić

Prof. dr Siniša Ristić

POČASNI ODBOR

Mr sc. med. Alen Šeranić

Ministar zdravlja i socijalne zaštite u vladi Republike Srpske

Prof. dr Radoslav Gajanin

Rektor Univerziteta u Banjoj Luci

Prof. dr Milan Kulić

Rektor Univerziteta u Istočnom Sarajevu

Prof. dr Ranko Škrbić

Dekan Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci

Prof. dr Dejan Bokonjić

Dekan Medicinskog fakulteta u Foči

Prof. dr Vlado Đajić

Direktor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske

PROGRAMSKI ODBOR

Prof. dr Đuro Macut
Prof. dr Miloš Žarković
Prof. dr Svetlana Vujović
Akademik Nebojša M. Lalić
Prof. dr Snježana Popović - Pejičić,
dopisni član ANURS-a
Prof. dr Jasmina Ćirić
Prof. dr Mirjana Šumarac- Dumanović
Prof. dr Milena Mitrović
Prof. dr Sandra Pekić- Đurđević
Prof. dr Mirjana Doknić
Prof. dr Zeliya Velija - Ašimi
Prof. dr Azra Bureković
Prof. dr Gordana Bukara – Radujković
Prof. dr Vesna Dimitrijević-Srećković
Prof. dr Peđa Kovačević
Prof. dr Siniša Ristić
Prof. dr Milka Mavija
Prof. dr Nada Banjac
Prof. dr Vlastimir Vlatković
Prof. Biljana Nedeljković- Beleslin
Prof. dr Snežana Polovina
Prof. dr Miomira Ivović
Prof. dr Dragana Miljić
Prof. dr Aleksandra Marković
Prof. dr Milena Brkić
Prof. dr Bojan Carić

Prof. dr Milorad Grujičić
Prof. dr Đorđe Popović
Prof. dr Ivona Risović
Prof. dr Suzana Savić
Prof. dr Sniježana Hasanbegović
Doc. dr Jelica Bjekić- Macut
Doc. dr Milina Tančić – Gajić
Doc. dr Andrijana Milankov
Doc. dr Gabrijela Malešević
Doc. dr Maja Baretić
Doc. dr Valentina Soldat-Stanković
Doc. dr Olivera Ljuboja
Prim. dr Mladen Blagojević
Prim. dr Marina Tomanić
Dr Slađana Tododrović
Ass. dr Olivera Čančar
Ass. dr Jelena Malinović - Pančić
Dr Dušan Biuković
Dr Marko Semiz
Dr Sonja Bobić
Dr Branko Jurišić
Dr Goran Bokan
Dr Jelena Zec
Dr Tanja Šuljak
Dr Sanja Milanović
Dr Petra Blagojević
Dr Zlatko Pavlović
Dr Tijana Tepić

ORGANIZACIONI ODBOR

Prof. dr Aleksandra Marković,
predsjednik

Prof. dr Snježana Popović – Pejičić,
dopisni član ANURS-a

Prof. dr Gordana Bukara – Radujković

Prim. dr Vesna Jelača

Doc. dr Gabrijela Malešević

Dr. Milan Grubor

Ass. dr Tamara Dojčinović

Viši. ass. Jelena Malinović - Pančić

Prof. dr Bojana Carić

Prof. dr Ivona Risović

Doc. dr Valentina Soldat -Stanković

INTERNATIONAL FACULTY

Professor George Mastorakos

National and Kapodistrian University of Athens; Faculty of Medicine Athens
Department of Endocrinology, Athens

Professor Beata Kos – Kudla

Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumors, Katowice
ENETS Center of Excellence; Department of Pathophysiology and
Endocrinology;

Medical University of Silesia, Katowice;

President of the Polish Society of Endocrinology



SADRŽAJ

PREDAVANJA PO POZIVU	19
PERSPEKTIVE U SINDROMU POLICISTIČNIH JAJNIKA	20
Đuro Macut	
METASTATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS: NOVEL THERAPEUTIC TARGETS AND SEQUENCING STRATEGIES	21
Beata Kos-Kudła	
UTICAJ GONADNIH STEROIDA NA KARDIOVASKULNE BOLESTI	22
Svetlana Vujović	
GOJAZNOST I KARCINOMI	23
Mirjana Šumarac-Dumanović	
DIJABETES, GOJAZNOST I DEPRESIJA: MEHANIZMI MEĐUSOBNE POVEZANOSTI	24
Snježana Popović-Pejičić	
PRISTUP SARKOPENIJI U STAROSTI I GOJAZNOSTI	25
Snežana Polovina	
INKRETINI U TERAPIJI GOJAZNOSTI: SADAŠNJI I NOVI TERAPIJSKI MODALITETI	26
Ivona Risović	
ENVIRONMENT, ENDOCRINE DISRUPTORS AND FEMALE FERTILITY	27
George Mastorakos	
SAVREMENE TERAPIJE U TIPU 2 DIJABETESA	28
Jelica Bjekić-Macut	
MEDIKAMENTNI TRETMAN U DIJABETESU TIP 1: DOBIJA LI INZULIN TERAPIJSKE PARTNERE	29
Bojana Carić	
GESTACIJSKI DIJABETES: POSTOJE LI DILEME?	30
Gabrijela Malešević	
TEHNOLOGIJA POVRH BIOLOGIJE: NIJE LI VRIJEME ZA NOVU DEFINICIJU ZDRAVLJA SZO?	31
Maja Baretić	
PREVALENCIA I MEHANIZMI NASTANKA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I DIJABETESNE BOLESTI BUBREGA U TIPU 1 DIJABETESA	32
Nebojša M. Lalić	
INTERVENTNA TIROIDOLOGIJA	33
Miloš Žarković	

ISHODI LEČENJA PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA	34
Jasmina Ćirić	
EKSPANZIVNE SELARNE LEZIJE KOD ONKOLOŠKOH PACIJENATA	35
Sandra Pekić Đurđević	
KOMBINOVANA MEDIKAMENTNA TERAPIJA AKROMEGALIJE	36
Dragana Miljić	
HIPOTIREOZA I TRUDNOĆA.....	37
Biljana Nedeljković-Beleslin	
MENOPAUZALNA HORMONALNA TERAPIJA KOD ŽENA SA HIPOTIREOZOM ...	38
Zelija Velija Ašimi	
ULOGA ŠTITNE ŽLIJEZDE U REPRODUKTIVNIM POREMEĆAJIMA U PCOS	39
Valentina Soldat-Stanković	
DA LI JE DIJABETES KOD ŽENA SAMO METABOLIČKO I/ILI REPRODUKTIVNO OBOLJENJE U ISTO VRIJEME?	40
Milena Mitrović	
HIPERANDROGENIZAM U MENOPAUI: DIJAGNOSTIČKI IZAZOV I KLINIČKI ZNAČAJ	41
Milina Tančić-Gajić	
MASLD: ENDOKRINOLOŠKA BOLEST JETRE.....	42
Aleksandra Marković	
PERIMENOPAUA I KARDIOMETABOLIČKI RIZIK - RANA PREVENCIJA	43
Milena Brkić	
ŠTA SE KRIJE U NODUSIMA U VRATU?	44
Slađana Todorović, Katarina Mitrović, Tatjana Milenković, Rade Vuković, Sanja Panić Zarić, Dimitrije Cvetković	
NOVINE U DIJAGNOZI I LEČENJU NEDOSTATKA HORMONA RASTA KOD MLADIH ODRASLIH	45
Mirjana Doknić	
DJECA MALA ZA GESTACIJSKU DOB - SGA (SMALL FOR GESTATIONAL AGE) UZ PRIKAZ SLUČAJA	46
Sniježana Hasanbegović	
PARAMETRI DOBRE METABOLIČKE KONTROLE KOD DJECE SA TIPOM 1 DIJABETESA MELLITUSA - OD INTENZIVIRANE TERAPIJE DO VJEŠTAČKOG PANKREASA	47
Gordana Bukara-Radujković	

UČINAK ELEKSAFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFROT (ETI) NA GLIKEMIJU KOD OBOLJELIH OD CISTIČNE FIBROZE U REPUBLICI SRPSKOJ	48
Olivera Ljuboja, Gordana Bukara-Radujković	
ISHRANA U PREVENCIJI DIJABETESA I PRIDRUŽENIH KOMORBIDITETA	49
Vesna Dimitrijević-Srečković	
HOW HYPERGLICAEMIA AND HYPERINSULINEMIA AFFECT BONE MICROARCHITECTURE?	50
Azra Bureković	
GLP 1 AGONISTI I KOST	51
Miomira Ivović	
OSTEOMETABOLIČKE KOMPLIKACIJE DIJABETESA: DIJAGNOSTIKA, PREVENCIJA I TERAPIJSKI IZAZOVI	52
Andrijana Milankov	
ENDOKRINI MARKERI STARENJA: ULOGA HORMONSKIH PROMJENA U PROCJENI BIOLOŠKE STAROSTI	53
Siniša Ristić	
EARLY WORSENING PHENOMENON – KADA TERAPIJSKI NEUSPJEH PRATI POGORŠANJE	54
Milka Mavija	
DIJABETESNA BOLEST BUBREGA KOD ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1 I TIPA 2: IZAZOVI I RAZLIKE	55
Đorđe S. Popović	
BIOPSIJA BUBREGA KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM TIPA 2 - 16-GODIŠNJE ISKUSTVO IZ JEDNOG CENTRA	56
Milorad Grujičić, Aleksandra Salapura, Dubravka Micić-Zrnić, Aleksandra Marković	
ZNAČAJ KOMBINOVANE PRIMJENE SGLT2 INHIBITORA I MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORSKIH ANTAGONISTA (MRA) U TERAPIJI METABOLIČKOG KARDIORENALNOG SINDROMA.....	57
Vlastimir Vlatković	
AKUTNA STANJA DIJABETES MELITUSA I INICIJALNI TRETMAN	58
Nada Banjac	
ZNAČAJ INTENZIVISTE U KONZERVATIVNIM GRANAMA	59
Peđa Kovačević	
RADIONUKLIDNA TERAPIJA PEPTIDNIH RECEPTORA (LU-177 PRRT) KOD NEUROENDOKRINIH TUMORA (NET).....	60
Dragi Stanimirović, Siniša Stanković, Sonja Bobić, Tanja Ilić	

ORALNE PREZENTACIJE61

PET/CT U DIJAGNOSTICI NEUROENDOKRINIH TUMORA 62
Sonja Bobić

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKE DILEME KOD SUSPEKTOG
FEOHROMOCITOMA I INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE: PRIKAZ SLUČAJA .. 63
Zlatko Pavlović, Ozren Kordić, Jelena Malinović Pančić

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM KAO PRVA MANIFESTACIJA U MEN1
SINDROMU 64
Jelena Zec, Gabrijela Malešević, Valentina Soldat-Stanković,
Mirna Usorac

IAZOV I U TERAPIJI AGRESIVNOG SOMATOTROPNOG ADENOMA HIPOFIZE.... 65
Sanja Milanović, Aleksandra Marković, Tamara Dojčinović

IMPACT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON BUDD - CHIARI SYNDROME IN YOUNG
FEMALE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND JAK2 MUTATION: A CASE
REPORT 66
Goran Bokan, Zoran Mavija, Lana Mandić, Tanja Glamočanin

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM 67
Tanja Šuljak, Bojana Carić

STRUMA I VOKALNA PAREZA: RIJETKA POJAVA ILI ČEŠĆA NEGO
ŠTO MISLIMO? 68
Branko Jurišić, Mirjana Gnjatić, Vanja Nežić, Dalibor Vranješ,
Irma Ovčina

BILATERALNI FEOHROMOCITOM U NEUROFIBROMATOZI TIP 1 - PRIKAZ
SLUČAJA..... 69
Petra Blagojević, Valentina Soldat-Stanković

PITUITARNI INCIDENTALOM I AKcidentalno OTKRIVENA HIPOTIREOZA..... 70
Tijana Tepić, Tamara Dojčinović

ADRENALNA INSUFICIJENCIJA INDUKOVANA KORTIKOSTEROIDNOM
TERAPIJOM 71
Mladen Blagojević

DIJABETESNA NEFROPATIJA: VAŽNOST RANOG OTKRIVANJA I PRAĆENJE 72
Marina Tomanić

UTICAJ GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA IZGLED LICA I ULOGA
ESTETSKIH INTERVENCIJA..... 73
Suzana Savić, Draško Kuprešak

TESTOSTERON, GOJAZNOST I DIJABETES: ENDOKRINI KRUG ZAČARANIH VEZA	74
Olivera Čančar, Snežana Mališ, Vladimir Čančar, Dragana Puhalo-Sladoje, Marijana Kovačević, Verica Prodanović	
SEMAGLUTID I MUŠKI FERTILITET - OD NAUČNIH SPOZNAJA DO KLINIČKOG ISKUSTVA	75
Jelena Malinović Pančić, Tamara Dojčinović, Aleksandra Marković, Bojana Carić, Milena Brkić	
LOKALNA HIPOTIREOZA - PATOFIZIOLOŠKI I POPULACIJSKI ZNAČAJ POLIMORFIZMA DEJODINAZA	76
Dušan Biuković	
PERIMENOPAUZA SA REDOVNIM MENSTRUALNIM CIKLUSIMA - DIJAGNOSTIČKA ZAMKA I TERAPIJSKA PRILIKA.....	77
Marko Semiz	
POSTER PREZENTACIJE	79
INSULINOM KOD BOLESNICE SA SISTEMSOM SKLEROZOM-PRIKAZ SLUČAJA.....	80
Lana Međedović, Nevena Bodiřoga, Marina Vukčević, Valentina Soldat- Stanković	
UTICAJ ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE I STATINA NA LIPIDNI PROFIL HIV POZITIVNIH PACIJENTA-PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA	81
Ljiljana Pašić, Maja Milinković-Đukić, Borko Pavlica, Milica Grujić, Antonija Verhaz, Tamara Dojčinović	
SUBAKUTNI TIREOIDITIS (DE QUERVAINOV TIREOIDITIS) : UZROČNICI, TIPOVI, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA.....	82
Ljubinka Cvijetić, N. Savić	
MULTIDISCIPLINARNI TIM U BARIJATRIJSKOJ HIRURGIJI – ZNAČAJ I ULOGA PULMOLOGA	83
Maja Latinčić, Danijela Petrić, Ivona Riřović	
BACK PAIN IN DIABETES MELLITUS: DON'T MISS THE SPONDYLODISCITIS	84
Ognjen Milanović, Milan Mirković, Marijana Berović, Andrijana Milankov	
HIPONARTRIJEMIJA U URGENTNOM CENTRU: KLINIČKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI I ISHOD LIJEČENJA	85
Nataša Dodik, Sonja Kovačević, Darjana Marjanović, Marija Mićić	
ODABRANI NAUČNI RADOVI U CJELOSTI	87
POVEZANOST NIVOVA ADIPONEKTINA SA INDEKSOM TJELESNE MASE, INSULINSKOM REZISTENCIJOM I HIPERANDROGENIZMOM U SINDROMU POLICISTIČNIH JAJNIKA	88

Valentina Soldat-Stanković, Gabrijela Malešević, Milena Brkić, Daliborka Tadić, Snježana Popović-Pejičić, Aleksandra Marković, Đuro Macut

KORELACIJA MATERNALNE GLIKEMIJE KOD TRUDNICA SA PREGESTACIJSKIM I GESTACIJSKIM DIJABETESOM I FETALNOM MAKROZOMIJOM..... 98

Branka Čančarević-Đajić, Aleksandra Marković, Dragica Draganović, Tanja Milić-Radić, Bojana Popović, Sara Kisin-Jovanović, Danijela Dević, Milan Vještica, Stefan Božić

PRVI REZULTATI PRIMJENE TERAPIJE JEDNOSEDMIČNIM HORMONOM RASTA KOD DJECE U REPUBLICI SRPSKOJ 109

Gordana Bukara-Radujković

PRIPREMA BOLESNIKA ZA BARIJATRIJSKU HIRURGIJU: PRVA ISKUSTVA U UKC REPUBLIKE SRPSKE..... 118

Ivona Risović, Mirjana Bojić, Aleksandra Marković, Ljiljana Kos, Maja Latinčić, Višnja Banjac-Baljak, Dragan Rakanović, Pavle Arambašić, Radmila Baldić, Zoran Aleksić, Velimir Škrbić, Ognjan Skrobić

NOVI TERAPIJSKI MODALITET U LIJEČENJU BENIGNIH ČVOROVA ŠTITASTE ŽLIJEZDE 127

Milena Brkić, Bulent Cekic, Valentina Soldat-Stanković, Aleksandra Marković, Gabrijela Malešević, Bojana Carić, Ivona Risović, Mirsada Terzić, Jelena Malinović Pančić, Tamara Dojčinović

MEDIKAMENTNI TRETMAN U DIJABETESU TIP 1. DOBIJA LI INZULIN TERAPIJSKE PARTNERE?..... 136

Bojana Carić, Milena Brkić, Gabrijela Malešević, Tamara Dojčinović, Jelena Malinović Pančić, Aleksandra Marković, Snježana Popović-Pejičić

MIKROALBUMINURIJA KAO MARKER ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA 145

Gabrijela Malešević, Valentina Soldat-Stanković, Bojana Carić, Ivona Risović, Milena Brkić, Daliborka Tadić, Snježana Popović-Pejičić

TESTOSTERON, GOJAZNOST I DIJABETES: ZAČARANI KRUG ENDOKRINIH VEZA..... 153

Olivera Čančar, Snežana Mališ, Dragana Puhalo-Sladoje, Vladimir Čančar, Marijana Kovačević

UTICAJ BOLA U DONJEM DIJELU LEĐA NA SVAKODNEVNO FUNKCIONISANJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA..... 160

Suzana Savić, Milena Francuz Jovičić, Gordana Tešanović, Kosana Stanetić, Verica Petrović, Aleksandra Marković

INDEKS AUTORA 171



PREDAVANJA PO POZIVU

Đuro Macut

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

SAŽETAK

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) se danas shvata kao sindrom sa pretežno reproduktivnim karakteristikama koji kasnije evoluira u složeno metaboličko stanje. Potreba za poboljšanjem dijagnostičkih kriterijuma kod PCOS prevazilazi se pokušajem da se kriterijumi predstave kroz različite fenotipove. Životinjski modeli PCOS pokušavaju da premosti praznine u razumevanju potencijalnih mehanizama u razvoju sindroma. Lečenje matičnim ćelijama porekla masnog tkiva dobodi do poboljšane funkcije jajnika, boljeg hormonskog profila i razvoja folikula. Mišji model PCOS indukovao dihidrotestosteronom (DHT) proizvodi metaboličke i reproduktivne posledice. Pokušaj blokade glukokortikoidnih receptora dovodi do poboljšanog metabolizma glukoze, ali ne i metabolizma lipida, što sugerše dominantnu ulogu androgena u akumulaciji masti. Danas širokokorišćeni imunotestovi nemaju odgovarajuću laboratorijsku preciznost tako da LC-MS/MS postepeno zamenjuju trenutne dijagnostičke metode i poboljšava diferencijalnu dijagnozu hiperandrogenizma, hormonsko profilisanje i kliničko fenotipizovanje PCOS. Sa LC-MS/MS, slobodni testosteron je postao relevantan prediktor metaboličkog rizika i ishoda kod PCOS, dok bi harmonizacija LC-MS/MS kalibracije mogla da učini androstendion i DHEAS slično relevantnim. GWAS je identifikovao preko 20 lokusa osetljivosti, pri čemu se THADA pojavljuje kao potencijalno ključni gen povezan sa metaboličkom disfunkcijom, insulinskom rezistencijom i povećanim rizikom od tipa 2 dijabetes melitusa (T2DM). Čini se da je DHEA-S pod uticajem zajedničkih genetskih polimorfizama, što ukazuje na zajedničku genetsku osnovu za adrenalni i ovarijalni hiperandrogenizam. Metformin je dugo vremena bio jedino uspešno farmakološko sredstvo za poboljšanje metaboličkih i reproduktivnih ishoda kod PCOS. Inozitoli imaju potencijalne terapijske mogućnosti dok postoje i očekivanja od mikrobiota. Danas, upotrebom inkretina, tj. agonista GLP-1 receptora, kao i drugih peptidnih agonista i njihovih kombinacija kod gojaznosti i T2DM, otvaraju se nove terapijske mogućnosti za poboljšanje metaboličkih performansi, telesne težine i telesnog sastava, kao i plodnosti i dugoročnih zdravstvenih ishoda kod žena sa PCOS. Nedavno istraživanje među evropskim endokrinolozima potvrdilo je veće prepoznavanje metaboličkog rizika kod pacijenata sa PCOS, što dovodi do redovne metaboličke procene i skrininga za gestacijski dijabetes.

METASTATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS: NOVEL THERAPEUTIC TARGETS AND SEQUENCING STRATEGIES

Beata Kos-Kudła

Department of Endocrinology and Neuroendocrine Tumors, ENETS Center of Excellence, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

SAŽETAK

Metastatic neuroendocrine neoplasms (NENs) represent a clinically and biologically heterogeneous group of tumors arising from APUD system cells, most commonly located in the gastrointestinal tract and lungs. According to the 2022 WHO classification, their characterization is based on tumor differentiation and proliferative index (Ki-67), distinguishing well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs, G1–G3) from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). Despite advances in biochemical and imaging diagnostics, most cases are diagnosed at an advanced or metastatic stage. Traditional treatment modalities—somatostatin analogues (SSAs), chemotherapy, and surgery—remain the mainstay of therapy but show limited efficacy, especially in rapidly proliferating or non-functioning tumors. The development of targeted therapies and radiopharmaceuticals now allows for a more individualized treatment approach, based on tumor biology and prior treatment response. Progress in receptor-targeted therapies has led to the introduction of novel radioligands, including alpha-emitting agents such as ^{212}Pb -DOTAMTATE, which demonstrate activity in both PRRT-naïve and PRRT-refractory patients. In parallel, molecularly targeted therapies—such as mTOR inhibitors and tyrosine kinase inhibitors (e.g., everolimus, sunitinib, cabozantinib)—are being integrated into treatment algorithms, supported by recent phase III studies (NETTER-2, COMPETE, CABINET, STARTER-NET). Therapeutic sequencing should be individualized and based on comprehensive clinical, radiological, proliferative, and functional assessment. In daily practice, key determinants include tumor grade, somatostatin receptor expression on SSTR PET/CT, FDG PET uptake as a marker of biological aggressiveness, progression rate, and overall patient status. While molecular analyses (e.g., mutations in *MEN1*, *DAXX/ATRX*, or mTOR pathway genes) are being investigated, they are not yet part of routine therapeutic decision-making. Functional and imaging tools, such as dual-tracer PET/CT (SSTR and FDG), currently play a more prominent role in qualifying patients for radioligand therapy and guiding systemic treatment choices. Emerging data support early implementation of PRRT in SSTR-positive disease and the potential benefit of combination strategies—such as everolimus with lanreotide or PRRT with immunotherapy—although these approaches still require validation in routine clinical practice. The future of NEN management lies in further integration of imaging, functional, and molecular data within precision medicine frameworks, and in dynamic adaptation of treatment sequences based on evidence from clinical trials and real-world data.

UTICAJ GONADNIH STEROIDA NA KARDIOVASKULNE BOLESTI

Svetlana Vujović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Nacionalni centar za infertilitet i endokrinologiju pola Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Pad gonadnih steroida predstavlja stresor visokog intenziteta koji dovodi do disekvilibriruma homeostaze u celom organizmu. Žene sa prevremenom insuficijencijom ovarijuma (visok FSH, nizak estradiol, oligo ili amenoreja kod žena mlađih od 40 godina) su posebno ugrožene. Kardiovaskulne bolesti, kao najčešći uzrok smrti, nastaju često izazvane padom gonadnih steroida. Ishemijska bolest srca se 48%. češće javlja u hipogonadnom stanju nastalom kod žena pre 40. godina u odnosu na one posle 50. godine. U 10 opservacionih studija na 190 588 žena koje su imale 9440 kardiovaskulnih događaja niski gonadni steroidi su predstavljali nezavisan factor rizika za koronarnu bolest. Dobro je dokumentovano da su nelečene žene i muškarci imali veći mortalitet.

Hipoestrogenizam kod žena i nizak testosteron kod muškaraca deluju na više nivoa: povećanje lipida, insulinska rezistencija, gojaznost, inflamacija, hipertenzija, vazokonstrikcija, endotelna disfunkcija, disfunkcija autonomnog nervnog sistema, poremećaji azotnog oksida, oštećen protok kroz krvne sudove i dr.

Uvođenje terapije estradiolom, progesteronom, individualno i na vreme, kod žena, i testosterona kod muškaraca, deluje na: smanjenje holesterola, povećanje holesterola velike gustine i apolipoproteina A1, smanjenje holesterola niske gustine i triglicerida, regulacije apolipoprotein B₁₀₀ receptora. LDL partikule niske gustine, podložne oksidativnom oštećenju, pročišćavaju se i odlaze u subendotelni prostor. Matriksne metaloproteinaze normalizuju vaskulno remodelovanje. Oralna terapija estrogenima (posebno kombinovana sa drospirinonom), kao i transdermalni put primene kod žena redukuju aktivnost angiokonvertujućeg enzima (ACE) i smanjuju tenziju.

Estradiol ispoljava antioksidativni efekat, tako što povećana endotelnu sintazu azotnog oksida, smanjuje endotelin 1 i reguliše krvni pritisak, funkciju trombocita, proliferaciju vaskulnih glatkih mišićnih ćelija i ekspresiju adhezivnih molekula. Terapija ima i antiaritmijske efekte inhibicijom Ca²⁺ kanala.

Kod oba pola terapija gonadnim steroidima, uvedena na vreme, ima povoljne efekte na vazodilataciju, vaskulno remodelovanje, smanjenje inflamacijskih citokina, smanjenje pojave kardiovaskulnih bolesti i mortaliteta.

Mirjana Šumarac-Dumanović

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

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

SAŽETAK

Gojaznost je danas poznat faktor rizika za više maligniteta i predstavlja rastući globalni zdravstveni izazov. Prekomerno nakupljanje masnog tkiva podstiče karcinogenezu putem složenih metaboličkih, hormonalnih i inflamatornih mehanizama. Masno tkivo nije samo rezervoar energije, već i aktivni endokrini organ koji luči adipokine, citokine i faktore rasta, čime doprinosi hroničnoj niskostepenoj inflamaciji i oksidativnom stresu. Hiperinsulinemija i insulinska rezistencija, česte kod gojaznosti, dovode do povišenih nivoa insulin-like growth factor-1 (IGF-1), što stimuliše ćelijsku proliferaciju i inhibira apoptozu. Istovremeno, poremećen metabolizam polnih hormona – naročito povišeni nivoi biološki raspoloživih estrogena kod postmenopauzalnih žena – povećava rizik od hormonski zavisnih karcinoma, poput karcinoma dojke i endometrijuma. Epidemiološke studije dosledno pokazuju višu incidencu i mortalitet kod osoba sa gojaznošću za više tipova karcinoma, uključujući kolorektalni, dojke (posle menopauze), endometrijuma, bubrega, pankreasa, jetre i adenokarcinom jednjaka. Intenzitet ove povezanosti varira među različitim tipovima karcinoma i zavisi od genetskih, životnih i faktora okruženja. Gojaznost takođe nepovoljno utiče na prognozu karcinoma povećavajući rizik od recidiva i smanjujući efikasnost terapije, delom kroz izmenjenu farmakokinetiku antikancerskih lekova i imunosupresivno tumorsko mikrookruženje. Smanjenje telesne mase kroz promene životnog stila, barijatrijsku hirurgiju i nove farmakoterapije pokazalo je da smanjuje cirkulišuće inflamatorne markere, poboljšava insulinsku osetljivost i može da smanji incidencu određenih karcinoma, iako se dugoročni podaci još uvek istražuju. Prepoznavanje gojaznosti kao promenljivog faktora rizika za karcinome ključno je za integrisane strategije prevencije. Multidisciplinarni pristup koji kombinuje populacione mere i individualno lečenje gojaznosti može značajno doprineti smanjenju globalnog opterećenja karcinomima povezanim sa gojaznošću.

DIJABETES, GOJAZNOST I DEPRESIJA: MEHANIZMI MEĐUSOBNE POVEZANOSTI

Snježana Popović-Pejičić

Medicinski fakultet, Univerziteta u Banjoj Luci
Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske

SAŽETAK

Dijabetes melitus tip 2 (T2DM), gojaznost i depresija predstavljaju vodeće zdravstvene probleme savremenog doba, a učestalost njihove koegzistencije sve je izraženija. Ova tri stanja dijele zajedničke patofiziološke mehanizme, što ukazuje na postojanje kompleksne biološke i psihosocijalne međupovezanosti. U kliničkoj praksi, njihova komorbidnost značajno pogoršava tok bolesti, smanjuje kvalitet života pacijenata i povećava ukupni mortalitet. Ove bolesti čine patofiziološki povezani trijas sa zajedničkim mehanizmima koji uključuju disfunkciju hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) ose, hroničnu inflamaciju, hormonsku neravnotežu i promjene u mikrobioti. Disfunkcija HPA ose često se identifikuje kao centralni patofiziološki mehanizam. Hronični stres i depresija aktiviraju ovu osu, dovodeći do povećane sekrecije kortizola, koji doprinosi insulinskoj rezistenciji (IR), abdominalnoj gojaznosti i dislipidemiji, razvoju T2DM i u pogoršanju već postojećeg metaboličkog sindroma. Kod osoba sa gojaznošću, T2DM i depresijom primjećene su povišene koncentracije proinflammatoryh citokina (IL-6, TNF- α , CRP). Adipozno tkivo kod gojaznih osoba djeluje kao izvor hronične niskostepene upale, koja utiče na insulinsku signalizaciju i neurotransmittersku ravnotežu u CNS-u, posebno serotoninску transmisiju. Leptinska rezistencija, karakteristična za gojaznost, može doprinijeti disregulaciji apetita, ali i afektivnim poremećajima. Uloga crijevne mikrobiote je značajna u razvoju metaboličkih i mentalnih poremećaja. Polimorfizmi gena koji učestvuju u regulaciji neurotransmitera, apetita i insulinske signalizacije mogu doprinijeti razvoju sve tri bolesti. Epigenetske promjene dodatno utiču na ekspresiju gena uključenih u neuroendokrine i imunološke puteve povezane sa T2DM, gojaznošću i depresijom. Međusobna interakcija dijabetesa, gojaznosti i depresije stvara začarani krug u kojem jedno stanje pogoršava drugo. Holistički pristup, koji uključuje metaboličku regulaciju, psihološku podršku i modifikaciju načina života, ključan je za efikasno upravljanje ovom trijadom bolesti.

Snežana Polovina

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Farmaceutski fakultet Novi Sad, Univerzitet Privredna akademija
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK

Sarkopenična gojaznost predstavlja smanjenje mišićne mase i snage mišića, uz istovremeno povećanje masnih depoa. Ova vrsta gojaznosti se karakteriše miosteatozom, nakupljanjem triacilglicerola, ceramida i diacilglicerola u miocitima, čija je karakteristika lipotoksičnost. Ovi lipidi smanjuju intracelularni glukozni transporter GLUT 4 i oštećuju insulinsku signalizaciju, što dovodi do periferne insulinske rezistencije. Kao posledica toga, povećava se oksidacija masnih kiselina u mitohondrijama, uzrokujući istovremeno povećanje odnosa ATP/ADP i smanjenje oksidativne fosforilacije. Povećana proizvodnja slobodnih kiseoničnih radikala i inflamacija vodi ka sarkopeniji. Oksidativni stres u sarkopeničnoj gojaznosti oštećuje i mitohondrije kardiomiocita, dovodi do promene mitohondrijalne DNK i sekundarne hronične srčane insuficijencije. Na terenu insulinske rezistencije i niskostepene hronične inflamacije kod ove vrste gojaznosti nastaje i koronarna bolest. Nasuprot tome, kardiovaskularna bolest praćena poremećenom funkcijom endotela može ometati protok krvi i difuziju kiseonika u skeletne mišiće, igrajući tako odlučujuću ulogu u netoleranciji fizičkog napora prilikom vežbanja što doprinosi nastanku sarkopenične gojaznosti. Kombinovana aerobna aktivnost i vežbe otpora preporučuju se starijim osobama sa gojaznošću radi gubitka težine i poboljšanja metaboličkog statusa. Ova kombinacija smanjuje rizik od gubitka mišićne mase i sarkopenije kod starijih osoba.

INKRETINI U TERAPIJI GOJAZNOSTI: SADAŠNJI I NOVI TERAPIJSKI MODALITETI

Ivona Risović

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Inkretini su peptidni hormoni gastrointestinalnog sistema, od kojih najveći značaj imaju glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i glukoza zavisni insulinotropni polipeptid (GIP). Postoje dvije terapijske opcije zasnovane na inkretinima. To su GLP analozi i inhibitori dipeptidil 4 peptidaze (DPP-4). Posljednjih trideset godina ogromna pažnja je usmjerena na primjeni GLP agonista u farmakološkoj terapiji gojaznosti. Od GLP agonista za liječenje gojaznosti registrovani su liraglutid i semaglutid. Sljedeća generacija lijekova za liječenje gojaznosti dovela je do razvoja kombinacije GLP-1 agonista sa drugim enetro-pankreatičnim hormonima. Trenutno za liječenje gojaznosti je registrovan tirzepatid, dualni agonist (GLP-1 agonist i GIP). U toku su studije koje ispituju efikasnost liječenja gojaznosti drugih dualnih agonista poput kombinacije GLP-1 agonista sa glukagonom i amilinom, te trojnih agonista odnosno kombinacije GLP-1/GIP i glukagon agonista. Dosadašnja terapija za liječenje gojaznosti se primjenjuje parentralno (supkutano) što može imati za posljedicu smanjenu adherencu i komljansu kod bolesnika, te su u toku ispitivanja i oralnih preparata poput orfogliprona, danugliprona. Terapija zasnovana na GLP-1 agonsitima je osim efekta u sniženju tjelesne težine pokazala i benefite u smanjenju kardiometaboličkih faktora rizika i liječenju komplikacija gojaznosti. Generalno, počinje nova era u liječenju gojaznosti, jer bi u narednim godinama mogle postati dostupne višestruke efikasne farmakoterapije za gojaznost sa različitim mehanizmima djelovanja i načinima primjene.

ENVIRONMENT, ENDOCRINE DISRUPTORS AND FEMALE FERTILITY

George Mastorakos

National and Kapodistrian University of Athens; Faculty of Medicine Athens
Department of Endocrinology, Athens

Jelica Bjekić-Macut

Odeljenje endokrinologije, KBC Bežanijska kosa, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Tip 2 dijabetes melitusa (T2DM) predstavlja oboljenje sa visokom incidencijom i prevalencijom. Smatra se da ova hronična bolest pogađa preko 400 miliona ljudi širom sveta. Patogenetki mehanizmi se odnose na insulinsku rezistenciju uzrokovanu gojaznošću ili povezanim stanjima ili oboljenjima kao što su ranije postojanje gestacijskog dijabetesa ili reproduktivni poremećaji potpuno sindroma policističnih ovarijuma (PCOS). Sa druge strane, jasno je postojanje disfunkcije β -ćelija posredovane mehanizmima kao što su dediferencijacija β -ćelija, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres. Značajno mesto zauzima i genetska predispozicija. Lečenje T2DM treba da se zasniva na nefarmakološkom i farmakološkom pristupu. Strategije poput povećane fizičke aktivnosti, modifikacije ishrane, kognitivno-bihevioralne terapije su važne za održavanje normalne glikemije. Napredne terapije, uključujući inhibitore SGLT2 i agoniste GLP-1 receptora, dopunjuju ove tretmane i nude solidnu kontrolu glikemije, kontrolu težine i smanjuju kardiovaskularni rizik. Metformin, standard u lečenju dijabetesa, i dalje predstavlja prvu terapijsku liniju u svim starosnim grupama, kao i zbog svoje efikasnosti, mogućnosti kombinovanja sa drugim terapijskim režimima, i isplativosti. Agonisti receptora glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1 RA) su dokazani agensi u sniženju HbA1c i smanjenje težine, i sa značajnim kardiovaskularnim koristima. Inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT-2i) snižavaju nivo glukoze nezavisno od insulina, dok istovremeno imaju značajne koristi za kardiovaskularne ishode, bubrežnu i srčanu insuficijenciju. Kombinovane, neinsulinske terapije predstavljaju dodatno efikasne režime u lečenju dijabetesa i komplikacija, kao što su kombinacije metformina, GLP-1 RA i SGLT-2i. Novi molekuli ili terapijski režimi poput dvostrukog agonista GLP-1/glukoza-zavisnog insulinotropnog polipeptida (GIP) ili analoga GLP-1/amilina pokazuju značajnu efikasnost u smanjenju HbA1c i telesne težine. Budućnost farmakoterapije kod T2DM je u kombinovanim formulacijama neinsulinskih agenasa bez ili sa dugodelujućim formulacijama insulinskih analoga sa korisnim metaboličkim i kardiovaskularnim ishodima.

MEDIKAMENTNI TRETMAN U DIJABETESU TIP 1: DOBIJA LI INZULIN TERAPIJSKE PARTNERE

Bojana Carić

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Intenzivirana inzulinska terapija ostaje zlatni standard liječenja pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 1 (DMT1). Posljednjih godina, brojna istraživanja ukazuju na potencijalne koristi dodatnih, neinzulinskih terapija, prije svega GLP-1RA i SGLT2 inhibitora. Iako još uvijek nisu odobreni za upotrebu u DMT1, ove dvije grupe lijekova predstavljaju novu perspektivu, zbog kardioprotektivnog i renoprotektivnog efekta.

Mehanizam dejstva GLP-1RA uključuje usporavanje pražnjenja želuca, smanjenje apetita, inhibiciju glukagona i poboljšanje insulinske senzitivnosti – efekti koji mogu biti korisni kod gojaznih pacijenata sa DMT1 ili kod onih sa izraženom insulinskom rezistencijom SGLT2 inhibitori (npr. dapagliflozin, empagliflozin) dodatno smanjuju glikozuriju, tjelesnu težinu i krvni pritisak, ali zahtijevaju pažljiv odabir pacijenata zbog rizika od euglikemijske ketoacidoze.

Kliničke studije pokazale su skroman, ali značajan efekat na smanjenje glikoziliranog hemoglobina, tjelesne mase i dnevne doze insulina. Ipak, terapija nosi i rizike, uključujući gastrointestinalne nuspojave u slučaju GLP-1RA i povećan rizik od euglikemijske ketoacidoze u slučaju upotrebe SGLT2 inhibitora, posebno ako se neadekvatno titrira insulin.

Dodatno, finerenon, selektivni neselektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora, pokazuje renoprotektivne i kardioprotektivne efekte kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću i pretečinom u dijabetesu tipa 2, a njegova potencijalna uloga u sprječavanju/liječenju dijabetesne bolesti bubrega u DMT1 je predmet novih kliničkih studija. Statini imaju dokazanu korist kod pacijenata sa DMT1 koji imaju dislipidemiju ili povišeni kardiovaskularni rizik, odnosno dugotrajan DMT1.

Kombinacija ovih lijekova sa inzulinom otvara nove terapijske mogućnosti za bolju kontrolu glikemije, redukciju komplikacija i poboljšanje kvaliteta života kod osoba sa DMT1, ali zahtijeva individualizovan pristup i multidisciplinarno praćenje.

GESTACIJSKI DIJABETES: POSTOJE LI DILEME?

Gabrijela Malešević

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) je trenutno najčešća medicinska komplikacija trudnoće, a prevalencija nedijagnostifikovanog dijabetesa kod mladih žena raste. Prekomjerna težina i gojaznost majke, kasnija dob kod rađanja, prethodna anamneza GDM, porodična anamneza dijabetesa melitusa tipa 2 i etnička pripadnost su glavni faktori rizika za GDM. Dijagnoza se obično izvodi pomoću oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT). Modifikacija ishrane i povećana fizička aktivnost su primarni tretmani za GDM, ali farmakoterapija, obično insulin, koristi se kada se ne postigne normoglikemija. Liječenje poboljšava trenutne ishode trudnoće, smanjujući prekomjerni rast fetusa i adipoznost i hipertenzivne poremećaje povezane s trudnoćom. GDM povećava rizik od dugotrajnih komplikacija, uključujući gojaznost, poremećeni metabolizam glukoze i kardiovaskularne bolesti, i kod majke i kod bebe.

TEHNOLOGIJA POVRH BIOLOGIJE: NIJE LI VRIJEME ZA NOVU DEFINICIJU ZDRAVLJA SZO?

Maja Baretić

Zavod za endokrinologiju Klinike za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar
Rebro, Zagreb
Medicinski fakultet Univerziteta u Zagrebu

SAŽETAK

Tehnologija sve više oblikuje ljudski život, osobito u području zdravstvene skrbi, gdje suvremeni tehnološki napredak temeljito mijenja pristup liječenju i skrbi o pacijentima. Unatoč tim promjenama, definicija zdravlja koju koristi Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ostaje ukorijenjena u tradicionalnim okvirima, što otvara pitanje njezine aktualnosti u kontekstu tehnološkog razvoja. Ovo predavanje istražuje konceptualna i praktična ograničenja postojeće definicije zdravlja te zagovara njezino redefiniranje kako bi se uključila uloga tehnologije u očuvanju i unapređenju zdravlja. Analizirajući filozofske implikacije novih medicinskih tehnologija, rad se oslanja na teorije poput hipoteze proširenog zdravlja (Extended Health Hypothesis) i hipoteze proširenog uma (Extended Mind Hypothesis). Temeljna je tvrdnja da zdravlje nadilazi biološke granice i uključuje tehnološke faktore koji izravno utječu na ljudsku dobrobit. U tom kontekstu, potrebno je redefiniranje SZO definicije zdravlja kako bi se prepoznala integralna uloga tehnologije u suvremenoj medicini. Predlaže se širi konceptualni okvir koji povezuje biologiju, tehnologiju i ljudsku dobrobit. Na kraju, predlaže se nova definicija zdravlja: zdravlje je dinamičko stanje tjelesne, mentalne, socijalne i tehnološke dobrobiti, u kojem pojedinci mogu postići optimalnu kvalitetu života kroz skladnu integraciju bioloških, psiholoških i tehnoloških čimbenika – stanje koje podrazumijeva ne samo odsutnost bolesti, već i učinkovito korištenje naprednih tehnologija.

PREVALENCIA I MEHANIZMI NASTANKA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I DIJABETESNE BOLESTI BUBREGA U TIPU 1 DIJABETESA

Nebojša M. Lalić

Srpska akademija nauka i umetnosti, Odeljenje medicinskih nauka
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

Nastanak kardiovaskularne bolesti (KVB) u tipu 2 dijabetesa (T2D) je često ispitavan, ali je mnogo manje istraživanja fokusiralo KVB kod tipa 1 dijabetesa (T1D). Mnoge epidemiološke studije su pokazale povećani morbiditet i mortalitet od KVB u pacijenata sa ranim početkom T1D. Glavni faktor odgovoran za povećani rizik od KVB kod T1D je dugotrajna hiperglikemija, ali je značajno učešće dodatnih faktora (hipoglikemija, varijabilnost glukoze, abnormalnosti lipoproteina i srčana autoimunost). Sa druge strane, dijabetesna bolest bubrega (DBB) je često prepoznata komplikacija T1D, koja pogađa 30–40% ovih pacijenata. Dodatno, pacijenti sa T1D i DBB imaju visok rizik od otkazivanja bubrega i KVB. Ovo opterećenje kardio-renalnim bolestima među osobama sa T1D je najmanje jednako često i izraženo kao i kod T2D, ali i dalje postoji potreba za procenom dodatnih preventivnih i terapijskih pristupa pored kontrole glikemije.

Miloš Žarković

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Interventna tiroidologija predstavlja brzo rastuće polje koje spaja endokrinologiju, radiologiju i hirurgiju kroz ultrazvukom vođene dijagnostičke i terapijske postupke. Cilj je da se obezbede minimalno invazivne, bezbedne i efikasne alternative hirurgiji, uz očuvanje funkcije žlezde i brz oporavak. Osnovu za ovaj pristup predstavlja biopsija tankom iglom i standardizovano opisivanje i stratifikacije rizika prema TI-RADS klasifikaciji. Terapijski repertoar obuhvata perkutanu ablaciju etanolom za ciste, kao i termalne ablacije – radiofrekventnu, lasersku, mikrotalasnu i visoko-intenzitetni fokusirani ultrazvuk – namenjene pre svega benignim solidnim nodusima. Ovi postupci, uz lokalnu anesteziju i tehnike zaštite (hidrodisekcija, monitoring glasa), postižu redukciju volumena od 50–80% u 6–12 meseci, sa značajnim poboljšanjem simptoma kompresije i kozmetskog efekta, uz nisku stopu komplikacija (bol, hematoma, prolazna disfonija, retka ruptura čvora). U pažljivo izabranim slučajevima, ablacije se primenjuju i za terapiju karcinoma štitne žlezde kod pacijenata sa visokim rizikom operativnog lečenja i kod lečenja mikrokarcinoma. Izbor pacijenta zasniva se na kliničkim simptomima, citologiji, biohemiji štitaste žlezde, koagulacionom statusu i očekivanjima pacijenta. Potrebna je multidisciplinarna procena, standardizacija protokola, praćenje ishoda i uključivanje pokazatelja koje prijavljuju pacijenti. Budući pravci razvoja obuhvataju navigacione sisteme, fuziju slika, veštačku inteligenciju za selekciju kandidata i nacionalne registre za kvalitet i bezbednost. Interventna tiroidologija tako postaje ključni deo personalizovane terapije bolesti štitaste žlezde.

ISHODI LEČENJA PRIMARNOG ALDOSTERONIZMA

Jasmina Ćirić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Primarni aldosteronizam (PA) predstavlja neadekvatnu sekreciju aldosterona koji se meri iznad normalnih vrednosti u serumu ili je normalan, ali nesupresibilan fiziološkim inhibitorima kao što je so. Učestalost PA u hipertenzivnoj populaciji se kreće 5-10%, a u posebnim grupama kao kod osoba sa rezistentnom hipertenzijom (HT) i tumorom nadbubrega do 20%. Najčešći uzroci su aldosteron-produkujući adenom - APA (1-3% HT) i češća bilateralna adrenalna hiperplazija. Hipokalemija je prisutna u svega 30% slučajeva PA. Dijagnostika PA se bazira na širem skriningovanju osoba sa sumnjom na ovaj uzrok HT merenjem aldo/PRA ili aldosteron/renin (ARR) i prema potrebi potvrdom dijagnostičkim testovima. Operativno se leče dokazane unilateralne promene. U ostalim slučajevima, kao i kod osoba koje ne mogu da se operišu koristi se medikamentna terapija. Zbog komplikovane potvrde tačne lokalizacije uzroka hipersekrecije aldosterona koja ne odgovara uvek viđenom tumoru na CT/NMR pregledu, nakon operativnog lečenja mogu se javiti recidivi zbog dijagnostičke greške kao i zbog same prirode sekretorne lezije. Nova histološka klasifikacija koja korelira CYP11B2 pozitivne adrenalne lezije sa nađenim izgledom (brojem i veličinom nodusa) bolje objašnjava veću rekurentnost u pojedinim slučajevima. Takođe, poslednjih godina su date i bolje smernice praćenja operisanih zbog PA i za procenu uspešnosti lečenja koja oslikava i mogućnost recidiva. Većina studija jasno daje prednost operativnom lečenju prema potencijalnu izlečenja ili kontrole, mada i medikamentna terapija ostvaruje približne rezultate u korekciji reverzibilnih komplikacija PA i prevenciji novih kardiovaskularnih, renalnih i metaboličkih. Uspeh medikamentne terapije je bolji ako je postignuta $PRA \geq 1 \text{ ng/L/h}$.

Sandra Pekić Đurđević

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

SAŽETAK

Najčešće promene u selarnoj regiji su hipofizni adenomi, zatim kraniofaringeomi, a ređe infiltrativne, inflamatorne i infektivne lezije. Metastaze malignih tumora čine manje od 1% svih operisanih selarnih masa i najčešće potiču od karcinoma dojke, pluća, bubrega, prostate, tireoidee, kao i od hematoloških maligniteta (limfom, najčešće B ćelijskog tipa; leukemija, hronična limfocitna ili akutna mijeloidna; multipli mijelom). Metastaze mogu biti prvi znak maligne bolesti ili se javiti decenijama nakon remisije. Limfomi se javljaju kod imunokompromitovanih i starijih pacijenata.

Klinička slika uključuje glavobolju, gubitak vida, oftalmoplegiju i znake hipopituitarizma (nekada i nedostatka antidiuretskog hormona), često uz sistemske simptome i promene u laboratorijskim nalazima (hiponatremija, hiperkalcemija, promene u krvnoj slici, ubrzana sedimentacija eritrocita, paraproteini). Nuklearna magnetna rezonanca pokazuje invazivnu masu agresivnog rasta, često sa infiltracijom kavernoznog sinusa, kao i homogenom perfuzijom kontrastom, restrikcijom difuzije i mogućom erozijom kosti sele i klivusa. Napredne tehnike (perfuzija, spektroskopija, FDG-PET) mogu doprineti dijagnozi. Zlatni standard je histološka analiza tkiva dobijenog biopsijom ili hirurškom dekompresijom. Imunohistohemijska analiza tumora pomaže u razlikovanju od hipofizitisa, koji može biti izazvan imunoterapijom.

Hirurgija je indikovana radi dekompresije i/ili postavljanja definitivne dijagnoze. Lečenje uključuje sistemska hemioterapiju, radioterapiju i/ili imunoterapiju. Prognoza je bolja kod hematoloških maligniteta, a funkcija hipofize se ponekad delimično obnavlja.

Na sekundarni depozit nekog solidnog tumora ili hematološki malignitet treba posumnjati kod brzorastućih, agresivnih selarnih masa sa paralizom kranijalnih nerava i zahvatanjem kavernoznih sinusa, brзом progresijom hipopituitarizma i nedostatka antidiuretskog hormona. Potrebno je razlikovati ove sekundarne depozite kod onkoloških pacijenata od benignih tumora hipofize koji se takođe mogu javiti kod ovih pacijenata, a što značajno menja terapijski pristup.

Dragana Miljić

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

SAŽETAK

Kombinovana medikamentna terapija se sprovodi obično kao druga i čak treća linija lečenja kod pacijenata sa perzistentnom bolešću nakon završenog operativnog lečenja. Prema važećem konsenzusu kod nezadovoljavajuće kontrole bolesti na terapiji ligandima somatostatinskih receptora (SRL) prve generacije mogu se dodati dopaminski agonist ili antagonist receptora za hormon rasta pegvisomant. Ovim kombinacijama se postiže efikasnost u 83-100% pacijenata. Sadašnje preporuke za uvođenje liganda somatostatinskih receptora druge generacije pasireotida su nekontrolisana bolest sa značajnim tumorskim ostatkom i rezistencija na ligande prve generacije, glavobolja, a u slučaju loše glikoregulacije u terapiju se dodaje i pegvisomant. Uticaj kombinovane terapije na smanjenje tumorskog resta je 20-36% kada se radi o kombinaciji SRL prve tj druge generacije sa pegvisomantom. Prema najnovijim podacima centara izvrsnosti koji se bave lečenjem akromegalije, kod oko 30% pacijenata se primenjuje kombinovana medikamentna terapija koja je efikasna u 83% pacijenata. Kroz prikaze tri pacijenta ilustrovaćemo i diskutovati algoritme lečenja i praćenja, kod primene kombinovane terapije u lečenju akromegalije naših pacijenata.

HIPOTIREOZA I TRUDNOĆA

Biljana Nedeljković-Beleslin

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Hipotireoza u trudnoći predstavlja važno kliničko stanje zbog potencijalnog uticaja na majku, tok trudnoće i razvoj ploda. Iako se češće javlja u obliku subkliničke forme nego kliničke obe forme se povezuju sa povećanim rizikom od komplikacija kao što su preeklampsija, prerani porođaj, pobačaj i intrauterini zastoj rasta. Neadekvatna kontrola funkcije štitaste žlezde majke može dovesti do neurokognitivnih oštećenja ploda. Idealno bi bilo kod žena sa hipotireozom ili rizikom za njen nastanak postići prekonceptijski preporučene vrednosti TSH manje od 2,5mIU/l, a posle održavati u trimestar specifičnom opsegu. Ženama koje su već na terapiji levotiroksinom se savetuje povećanje doze za 30-50% odmah po potvrdi trudnoće. Kod žena koje su neadekvatno supstituisane na početku trudnoće savetuje se povećanje doze da bi se što pre postiglo eutiroidno stanje. Redovno praćenje nivoa TSH i FT4 tokom trudnoće je ključno za adekvatnu terapijsku kontrolu.

MENOPAUZALNA HORMONALNA TERAPIJA KOD ŽENA SA HIPOTIREOZOM

Zelija Velija Ašimi

PZU Opća bolnica MEDICANA, Sarajevo

SAŽETAK

Menopauzalna hormonska terapija (MHT) kod žena sa hipotireozom zahtjeva pažljiv i individualiziran pristup, jer oba stanja utiču na hormonsku ravnotežu i mogu se međusobno preplitati. Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitne žlijezde, najčešće uzrokovano Hashimotovim tireoiditisom.

Liječi se levotiroksinom (sintetski T4 hormon). Menopauza donosi pad estrogena, što izaziva simptome poput valunga, nesanice, promjene raspoloženja, vaginalne suhoće i gubitka koštane mase. MHT koristi estrogen (samostalno ili u kombinaciji sa progesteronom) za ublažavanje simptoma menopauze i prevenciju osteoporoze. Estrogen može utjecati na metabolizam levotiroksina, povećavajući potrebu za dozom lijeka. Zato se kod žena koje započinju MHT preporučuje kontrola TSH i prilagođavanje terapije štitne žlijezde. Simptomi hipotireoze i menopauze se mogu preklapati, pa je važno razlikovati uzrok tegoba (npr. umor, depresija, poremećaji sna).

Transdermalni estrogen (flasteri, gelovi) imamanji uticaj na jetru i metabolizam lekova, pa se često preporučuje kod žena sa hipotireozom.

Kod žena sa dobro kontrolisanom hipotireozom, MHT može značajno poboljšati kvalitet života. Posebno se preporučuje kod teških vazomotornih simptoma (valunzi, noćno znojenje) i rizika od osteoporoze. Najčešće vrste MHT su: a) oralni estrogeni (konjugovani estrogen ili estradiol), b) transdermalni estrogeni, c) vaginalni estrogeni, d) kombinirana terapija (estrogen + progestin), e) Biorazgradivi hormoni (bioidentični). Specijalizirani MHT režimi: 1)

Sekvencijalna MHT (Estrogen se uzima svakodnevno, a progestin samo dijo meseca – imitira prirodni ciklus. Pogodna je za žene u perimenopauzi). 2)Kontinuirana kombinirana MHT (Estrogen i progestin se uzimaju svakodnevno – pogodna za žene u postmenopauzi koje žele izbjeći krvarenje). 3) Estrogen-only terapija (Samo za žene koje su imale histerektomiju).

ULOGA ŠTITNE ŽLIJEZDE U REPRODUKTIVNIM POREMEĆAJIMA U PCOS

Valentina Soldat-Stanković

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešća endokrina i metabolička bolest kod žena u reproduktivnom dobu i može izazvati metabolički poremećaj, neplodnost, povećanu anksioznost i depresiju; kao rezultat toga, može ozbiljno uticati na fizičko i mentalno zdravlje plodnih žena. Štitna žlijezda ima složene regulatorne efekte na metabolizam, reprodukciju i emocije i proizvodi hormone koji deluju na skoro sve ćelije ljudskog tela. Neke bolesti štitne žlijezde, kao što je subklinički hipotireoidizam, ne samo da povećavaju stopu incidence PCOS, već i pogoršavaju njegove povezane metaboličke abnormalnosti i reproduktivne poremećaje. Tiroidna autominunost (TAI) pogađa skoro 10% žena reproduktivnog doba i izaziva veliko interesovanje kliničara zbog svog potencijalno negativnog uticaja na žensku plodnost i tok trudnoće. Nekoliko studija je otkrilo povećanu prevalenciju TAI kod neplodnih žena, posebno kod onih sa neobjašnjivom neplodnošću i PCOS. Veza između TAI i povećanog rizika od gubitka trudnoće je dobro dokumentovana. Patofiziološka pozadina ovih zapažanja ostaje nejasna, a istraživači pretpostavljaju o direktnoj infiltraciji reproduktivnih organa antitelima štitne žlezde, koegzistenciji TAI sa drugim autoimunim bolestima, imunološkoj disfunkciji koja dovodi do inhibicije imunološke tolerancije i relativnom nedostatku hormona štitne žlijezde. Rezultati randomizovanih kliničkih ispitivanja pokazali su da je suplementacija levotiroksinom neefikasna u sprečavanju neželjenih ishoda trudnoće kod žena sa TAI, te da bi buduća istraživanja verovatno trebalo usmeriti ka imunoterapiji.

Zanimljivo je da PCOS takođe povećava incidencu nekih bolesti štitne žlijezde. Međutim, uloga štitne žlijezde kod PCOS ostaje nejasna. Ovaj pregled ima za cilj da temeljno istraži kritičnu ulogu štitne žlijezde kod PCOS i njihove kombinovane uloge u metaboličkim i reproduktivnim poremećajima.

DA LI JE DIJABETES KOD ŽENA SAMO METABOLIČKO I/ILI REPRODUKTIVNO OBOLJENJE U ISTO VRIJEME?

Milena Mitrović

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

SAŽETAK

Reproduktivna disfunkcija kod žene sa dijabetesom je česta, ali slabo izučavana komplikacija šećerne bolesti. Reproductivni problemi kod žene sa dijabetesom mogu da se jave rano u vreme puberteta (kasna menarha), kasnije u vreme kada je plodnost poželjna (iregularni m. ciklusi, policistični jajnici, infertilitet, komplikacije trudnoće, seksualna disfunkcija) ili tokom klimakteričnog perioda žene (rana menopauza, ginekološki maligniteti).

Oko 40% žena sa tipom 1 DM ima neki od menstrualnih ili reproduktivnih problema. Ovarijalna disfunkcija u tipu 1 DM dovodi se u vezu sa jedne strane sa deficitom insulina i hiperglikemijom, a sa druge strane efektima egzogenog insulina.

Poslednjih godina povećava se frekvencija tipa 2 DM kod žena u drugoj i trećoj životnoj dekadi, a samim tim i rizik od reproduktivnih poremećaja, koji se dovode u vezu sa gojaznošću, endogenom hiperinsulinemijom i policističnim jajnicima.

Smatra se da oko trećina žena sa dijabetesom ima i seksualnu disfunkciju, koja značajno utiče na kvalitet života i partnerske odnose.

Svi navedeni reproduktivni problemi kod žene sa dijabetesom, uz dugogodišnje trajanje dijabetesa, posebno u uslovima loše metaboličke kontrole, nose i rizik od depresije, te je neophodan multidisciplinarni pristup uz obavezno uključivanje i psihologa.

HIPERANDROGENIZAM U MENOPAUZI: DIJAGNOSTIČKI IZAZOV I KLINIČKI ZNAČAJ

Milina Tančić-Gajić

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

SAŽETAK

Hiperandrogenizam u menopauzi je retka, ali klinički značajna pojava koja zahteva pažljivu diferencijalno dijagnostičku evaluaciju.

Fiziološki, u menopauzi dolazi do naglog smanjenja ovarijumske sinteze estrogena usled gubitka folikularne aktivnosti, dok se sinteza androgena u stromi jajnika i nadbubrežnim žlezdama postepeno smanjuje. Ova relativna dominacija androgena u odnosu na estrogene može dovesti do neprogresivnih oblika hirsutizma i najčešće ne zahteva specifično lečenje. Egzogeni uzroci, poput primene testosterona, upotrebe antiepileptika, glukokortikoida, anaboličkih steroida ili suplemenata sa androgenim efektom, moraju biti isključeni. Endogeni uzroci mogu biti funkcionalni, tumorski, enzimski ili metabolički. Metabolički faktori, kao što su gojaznost, insulinska rezistencija i hiperinsulinemija, značajno doprinose hiperandrogenizmu. Među najvažnijim endogenim uzrocima su: stromalna hiperplazija i hipertekozna jajnika, kongenitalna adrenalna hiperplazija ali i androgen-sekretujuć tumorski tumori jajnika i nadbubrega. Endokrini poremećaji poput Cushingovog sindroma, PCOS-a, hiperprolaktinemije i hipertireoze takođe mogu doprineti višku androgena. Izraženi i progresivni simptomi hiperandrogenizma, kao što su ubrzan razvoj hirsutizma, androgena alopecija, akne otporne na terapiju, ili znaci virilizacije, naročito ako se razvijaju u relativno kratkom vremenskom intervalu ukazuju na postojanje androgen sekretnog tumora jajnika ili nadbubrega.

U dijagnostici su ključne hormonske analize i vizuelizacione metode. Klinički pristup mora biti individualan i multidisciplinaran. Rana identifikacija etiologije hiperandrogenizma od suštinskog je značaja za pravovremeno lečenje, onkološku evaluaciju i prevenciju dugoročnih metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija.

Aleksandra Marković

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Steatozna bolest jetre povezana sa metaboličkom disfunkcijom (MASLD, ranije nealkoholna masna bolest jetre – NAFLD), danas se prepoznaje kao najčešća hronična bolest jetre i paradigmatički primjer povezanosti hepatologije i endokrinologije. Njena patogeneza i progresija usko su vezane uz više endokrinoloških poremećaja.

Dijabetes tipa 2 i insulinska rezistencija centralni su patofiziološki mehanizmi jer doprinose ekotopičnom taloženju lipida i progresiji ka steatohepatitisu i fibrozi. Gojaznost dodatno ubrzava razvoj MASLD-a preko disbalansa adipokina, hronične inflamacije i lipotoksičnosti. Kod žena, policistični ovarijalni sindrom (PCOS) povećava rizik od MASLD-a usljed hiperandrogenizma i insulinske rezistencije. Hipotiroidizam utiče na metabolizam lipida i smanjuje potrošnju energije, čime pogoduje razvoju steatoze. Poremećaji hipotalamo-hipofizne osovine, uključujući akromegaliju i hipopituitarizam, povezani su sa povećanim rizikom za MASLD kroz promjene u hormonskoj regulaciji metabolizma. MASLD je seksualno dimorfno stanje a kod žena prevalenca i težina MASLD-a značajno rastu nakon menopauze. Preklinički podaci pokazuju da nedostatak estrogena podstiče multisistemsku metaboličku disfunkciju koja je karakteristična za MASLD. Trenutno ne postoje dostupni tretmani za MASLD prilagođeni ženama. Primjena estrogenom zasnovane hormonske nadomjesne terapije (HRT) u menopauzi dramatično se povećala posljednjih godina. Uprkos promjenjivim stavovima prema HRT-u i snažnoj bazi dokaza koji impliciraju nedostatak estrogena u razvoju MASLD-a, uticaj HRT-a na MASLD kod žena u postmenopauzi je slabo proučen.

Ovi podaci potvrđuju da MASLD treba posmatrati kao tipičnu endokrinološku bolest jetre u kojoj hormonski disbalans i metabolički poremećaji igraju ključnu ulogu u patogenezi i progresiji. Razumijevanje endokrinoloških aspekata MASLD-a omogućava ciljani terapijski pristup, uključujući promjenu životnog stila, primjenu GLP-1 agonista, SGLT-2 inhibitora i novih inkretnih terapija koje istovremeno djeluju na kontrolu metaboličkog i hepatičnog statusa.

PERIMENOPAUZA I KARDIOMETABOLIČKI RIZIK - RANA PREVENCIJA

Milena Brkić

ZU "Talmma Medic"

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Prelaz u menopauzu povezan je sa dinamičnim hormonalnim i metaboličkim promjenama koje značajno utiču na kardiometaboličko zdravlje i zdravlje kostiju. Kardiometaboličke bolesti (KMB) uključujući dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti, i njima pridruženi faktori, kao što su hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija i gojaznost, među vodećim su uzrocima morbiditeta i mortaliteta u oba pola. Porast prevalencije za KMB u žena postupno nestaje sa starenjem, osobito nakon menopauze, kada se akumuliraju kardiometabolički faktori rizika i gubi kardioprotektivno dejstvo steroida / pad koncentracije estrogena i povećava odnos androgen/estrogen. Osim toga, prelaz u menopauzu karakterišu simptomi menopauze kao što su valovi vrućine, noćno znojenje, poremećaji spavanja, depresija i anksioznost, koji su takođe povezani s nepovoljnim kardiometaboličkim profilom i povećanim rizikom za KMB. Uzimajući u obzir gore navedeno razdoblje srednjih godina kod žena moglo biti kritična prilika za povećanje svijesti za optimizaciju kardiometaboličkog zdravlja i pokretanje ranih strategija prevencije koje će poboljšati kvalitet života.

Takođe postoji ključna potreba za raspravom u savremenoj literaturi zbog nedovoljno proučenih studijskih fizioloških puteva i jasnih procjena o udjelu dobi i/ili menopauze na pogoršanje kardiometaboličkog statusa nakon reproduktivne životne dobi žena.

ŠTA SE KRIJE U NODUSIMA U VRATU?

Sladana Todorović, Katarina Mitrović, Tatjana Milenković, Rade Vuković, Sanja Panić Zarić, Dimitrije Cvetković

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Postoji mnogo različitih vrsta nodusa na vratu, koje mogu biti različitog porekla i uzroka. Većina je bezopasna i nestaje sama od sebe, dok druge mogu zahtevati dopunsko ispitivanje i lečenje.

Cilj: Ukazati na različitost uzroka perzistirajućih nodusa na vratu.

Razrada: Čvorići na vratu često su uzrokovani uvećanim limfnim čvorovima usled infekcija, kao što su faringitis, tonzilitis. Takođe, mogu biti uzrokovani i nodusima u štitastoj žlezdi, koji su najčešće benigne prirode. Druge mogućnosti uključuju ciste na vratu (najčešće urođene), benigne tumore (lipoma, fibroma, hermangiomi, adenoma), ali i malignu bolest (karcinom, limfom, metastatska bolest). Diferencijalna dijagnoza ovih nodusa nekada nije laka. Ako se posumnja na etiologiju infektivne prirode, uključivanje antimikrobne terapije i smirivanje tegoba bi trebalo da bude znak adekvatnosti terapije. Međutim, ako i posle adekvatne dužine antimikrobne terapije, nodus na vratu ostaje uvećan i duže od dve nedelje, raste ili je praćeno simptomima poput bola, otežanog gutanja ili groznice, trebalo bi da se posumnja na drugu etiologiju navedenog nodusa na vratu. Dopunska ispitivanja koja obuhvataju laboratorijske analize, kao i UZ pregled vrata su dostupne i mogu uputiti na pravu dijagnozu.

Zaključak: Postavljanje tačne dijagnoze uvećanog nodusa na vratu je od najveće važnosti za pravilno lečenje i dobar ishod. Mnoga od najčešćih stanja mogu se dijagnostikovati dostupnim laboratorijskim analizama, kao i bezbednim i neinvazivnim ultrazvučnim pregledom.

NOVINE U DIJAGNOZI I LEČENJU NEDOSTATKA HORMONA RASTA KOD MLADIH ODRASLIH

Mirjana Doknić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Nedostatak hormona rasta (NHR) kod odraslih je redak klinički sindrom sa incidencom od 1,4–4,2 na 100.000 osoba godišnje i prevalencijom od 350/milion. Karakteriše ga nepovoljan telesni sastav, smanjena mišićna i koštana masa, manji kapacitet za izdržavanje fizičkog napora, abnormalni lipidni profil, povećan kardiovaskularni rizik i loš kvalitet života. Uprkos ovim kliničkim manifestacijama, NHR se često ne prepoznaje, pa se njegova dijagnoza propušta ili odlaže. U upotrebi su dva testa, test tolerancije na insulin i test glukagona, koji zahtevaju iskustvo tima koji ih izvodi. Nedavno se koristi oralni sekretagog hormona rasta - makimorelin, koji je jednostavan test za izvođenje i bezbedan za pacijenta. Nedovoljna sekrecija hormona rasta (HR) kod odraslih može se manifestovati izolovano ili u kombinaciji sa deficitima drugih hormona hipofize. Uzroci GHD mogu biti urođeni ili stečeni. Urođeni razlozi su rezultat poremećaja embriogenog razvoja hipofize i hipotalamusa, a stečeni su najčešće komplikacije tumora selarne regije i traume glave. Tokom poslednje dve decenije, terapija HR kod odraslih ušla je u rutinsku kliničku praksu. Efekti ove supstitucije ogledaju se u sastavu tela, skeletnom sistemu, metaboličkom statusu i poboljšanju kvaliteta života. Zbog poznatih proliferativnih, angiogenih i antiapoptotičkih svojstava HR, i dalje postoji izvesna opreznost u pogledu ponovne pojave tumora koji izazivaju hipopituitarizam ili pojave novih tumora tokom zamene HR. Međutim, velike i dugoročne studije praćenja odraslih na terapiji GH pokazale su visok bezbednosni profil ovog tretmana. Dnevne injekcije GH su donedavno bile jedini način njegove primene, a sada su na tržište plasirani dugotrajni nedeljni oblici, koji će značajno poboljšati komplijansu ove terapije.

DJECA MALA ZA GESTACIJSKU DOB - SGA (SMALL FOR GESTATIONAL AGE) UZ PRIKAZ SLUČAJA

Sniježana Hasanbegović

Pedijatrijska klinika, Klinički Centar Univerziteta u Sarajevu

Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

SAŽETAK

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), izraz mali za gestacijsku dob (SGA) primjenjuje se na svu novorođenčad s težinom i/ili dužinom ispod 10. percentile ili sa odstupanjem težine i/ili dužine za ≥ 2 SD za gestacijsku dob i pol. Djeca sa SGA imaju brojne zdravstvene probleme u novorođenačkoj i kasnijoj dobi. Najmanje 10% njih ostaje nisko bez nadoknadnog rasta do kraja druge godine, čemu doprinosi i preuranjeni pubertet. Dijagnostički pristup SGA djece je kontroverzan. Široko varira nivo IGF1 i IGFBP-3 kao i odgovor hormona rasta na testove stimulacije koji nisu potrebni kod sve niske SGA djece. Od 2001. godine SGA je prema FDA (Agencija za hranu i lijekove) indikacija za terapiju hormonom rasta u dozi od 0,033-0,067 mg/kg/dan ovisno o odgovoru na terapiju uz nivo IGF-I u serumu ≤ 2 SDS.

Prikaz slučaja: djevojčica sa menarhom u dobi dobi 10 god 9/12, među najnižim u razredu. Porod u 38 NG, PD 50 cm (p 50-75), PT 2200 g p <5 za 100 gr GP 160 cm (p 25-50). Aktuelna TV 130 cm p 5 (-0,5 cm), TT 36 kg (p 50), BMI 21,3 p 80), štitnjača prominira, prisutan umjeren thrill, pubertet završen. Spolni hormoni odgovaraju Tanner IV/V, hipertireoza, koštana maturacija ubrzana uz otvorene epifizne pukotine. Dg: SGA, Nizak rast, Menarha praematura, Hyperthyreosis Struma gl, thyreoideae. Terapija: tireostatik, hHR: 0,33 mg/kg TT, 1,2 mg s.c. prije spavanja. Depo preparat analoga GnRH: 3,75 mg im na 28 dana. MNT 1300 kcal uz aktivnost. 9 mjeseci nakon početka terapije: + 8 cm, BMI 19,7 (p60), eutireoidna, ne dobiva cikluse. hHR 1,3 mg s.c. IGF1 nakon 4 mj th uredan za dob.

PARAMETRI DOBRE METABOLIČKE KONTROLE KOD DJECE SA TIPOM 1 DIJABETESA MELLITUSA - OD INTENZIVIRANE TERAPIJE DO VJEŠTAČKOG PANKREASA

Gordana Bukara-Radujković

Klinika za pedijatriju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Iako je insulin kao lijek neophodan za život prvi put upotrebljen na dječaku prije više od 100 godina, metabolička kontrola djece sa tipom jedan dijabetesa do danas predstavlja veoma zahtjevan i klinički složen problem u kojem se zahtjeva balansiranje između različitih parametara, a sa ciljem neometanog rasta i razvoja djeteta. Parametre dobre metaboličke kontrole je stoga neophodno definisati i pratiti kako bi djeca ušla u odraslu dob sa što manje komorbiditeta dijabetesa tipa jedan. Od DCCT studije kad se uvodi intenzivirana insulinska terapija, koja mijenja dотаšnju svijest o dijabetesu, do danas parametri dobre metaboličke kontrole kako u svijetu, tako i kod djece u Republici Srpskoj, se prilagođavaju savremenom naučnom i tehnološkom razvoju koji prati dijabetes tip jedan. Glikozilirani hemoglobin, postavljen kao zlatni standard ove studije i dalje je prisutan sa svim svojim nedostacima, međutim njemu se pridružuju drugi parametri i dijagnostički principi koji daju širu sliku o dobroj metaboličkoj kontroli. Razvojem tehnologije isporuke insulina putem kontinuirane subkutane infuzije kroz insulinsku pumpu smanjuje se procječna vrijednost HbA1c u dječijem uzrastu. Potencijalni uzrok ovome je i češće mjerenje glukometrima koje ovaj vid terapije zahtjeva. Razvojem sistema za kontinuirani monitoring glikemije novi parametri dobre glikemijske kontrole postaju prisutni u kliničkoj praksi. To se prvenstveno odnosi sa TIR (Time In Range), ili vrijeme u ciljnom opsegu glikemije od 3.9 do 10.0 mmol/L, koji od konsenzusa o upotrebi TIR-a iz 2019. godine postaje novi standard. Pored TIR-a i drugi parametri dobijaju na značaju, kao što su vrijeme ispod i iznad ciljnog opsega, parametri glikemijske varijabilnosti i slično. Spajanjem kontinuiranog monitoringa glikemije i insulinske pumpe u zatvorene sisteme, odnosno vještačke pankrease dovodi ne samo do poboljšanja svakodnevnog života pacijenata, nego i sveobuhvatno poboljšanja metaboličke kontrole. Novi parametri, čak i van okvira TIR-a, kao što je vrijeme u normoglikemiji ili TING (Time In NormoGlycemia) odnosno vrijeme u ciljnom rasponu od 3.9 do 7.8 mmol/L postaju dostižni. Postavlja se pitanje da li kod djece korisnika ovih sistema dobru metaboličku kontrolu trebamo pratiti preko HbA1c ili se u potpunosti okrenuti novim parametrima koji su direktna posljedica upotrebe savremenih tehnologija u terapiji dijabetesa tipa jedan. Uporedo sa razvojem savremenih tehnologija i definisanjem novih parametara, radi se i na razvoju prevencije dijabetesa tipa 1 kod djece. Ranim otkrivanjem pojave antitijela i posljedičnom imunološkom terapijom odgađa se pojava tipa jedan dijabetesa kod djece. Stoga se moramo zapitati da li su skrining i detekcija antitijela ustvari novi parametri dobre metaboličke kontrole kod djece sa tipom jedan dijabetesa mellitusa.

UČINAK ELEKSAKFTOR/TEZAKAFTOR/IVAKAFROT (ETI) NA GLIKEMIJU KOD OBOLJELIH OD CISTIČNE FIBROZE U REPUBLICI SRPSKOJ

Olivera Ljuboja^{1,2}, Gordana Bukara-Radujković^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Banja Luka

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Otkriće takozvanih imunomodulatora (eleksakftora/tezakftora/ivakftora (ETI)), postavilo je novu prekretnicu u liječenju cistične fibroze (CF) za pacijente s F508del mutacijama. Time se promijenila paradigma liječenja CF bolesnika od isključivo simptomatskog do patofiziološkog i otvorio se novi horizont za oboljele.

Cilj rada: je utvrditi uticaj primjene modulatorne terapije na plućne funkcije, nutritivni status i glikoreglaciju kod pacijenata sa CF u Republici Srpskoj.

Materijal i metode: Od 26 bolesnika sa postavljenom dijagnozom CF U Republici Srpskoj u studiju je bilo uključeno 16 ispitanika, uzrasta od 7 do 24. godine koji su zadovoljavali kriterijum za uvođenje kombinovane imunomodulatorne terapije. Analizirane su karakteristike bolesnika (uzrast, pol, nutritivni status, plućne funkcije, kolonizacije najznačajnijim patogenima, glikoregulacija) prije i poslije uvođenja kombinovane modulatorne terapije. Svim bolesnicima je određena glikemija našte, HbA1c i 13 ispitanika je nosilo uređaj za kontinuirani monitoring glikemije 14 dana u dva navrata, sa razmakom od 6 mjeseci, da bi se odredio ambulatorni glukozni profil, i na osnovu toga utvrdila glikoregulacija.

Rezultati: Godinu dana nakon korištenja modulatorne terapije došlo je do statistički značajnog povećanja vrijednosti FEV1 i FVC, tjelesne mase i BMI, smanjenja hlorida u znoju i stepena kolonizacije disajnih puteva. Iako nije došlo do statistički značajne promjene u vrijednostima HbA1c mjeren i glukoza našte, došlo je do ukidanja insulina kod jednog ispitanika. Kontinuiranim glukoznim monitoringom je uočeno smanjenje vremena vrijednosti glikemije iznad 10 mmol/l, ali se istovremeno povećalo i vrijeme vrijednosti glikemije ispod 3,9 mmol/l.

Zaključak: Primjena ETI terapije kod pacijenata sa CF zahtijeva pažljivo praćenje glikoregulacije kontinuiranim monitoringom glikemije radi blagovremenog prepoznavanja hipoglikemije koja ima negativan uticaj na plućne funkcije, te blagovremenu edukaciju oboljelih o hipoglikemiji, adekvatnoj ishrani tokom primjene terapije.

Ključne riječi: cistična fibroza, ETI, glikoregulacija

ISHRANA U PREVENCIJI DIJABETESA I PRIDRUŽENIH KOMORBIDITETA

Vesna Dimitrijević-Srečković

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Smanjena fizička aktivnost, kao i greške u ishrani koja je bogata prostim ugljenim hidratima, mlečnim i mesnim zasićenim masnoćama životinjskog porekla, bez dovoljnog korišćenja voća, povrća i žitarica ključni su razlozi sve veće epidemije gojaznosti, metaboličkog sindroma, predijabetesa, dijabetes melitusa tip 2 i pridruženih komorbiditeta u svetu, kod odraslih i mladih osoba. U Jedinici za ishranu i prevenciju dijabetesa, Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Srbije pre tri decenije sačinjeni su Mediteranski jelovnici bogati složenim ugljenim hidratima, dijetnim vlaknima, mononezasićenim masnoćama, i omega-3-polinezasićenim masnoćama a siromašni zasićenim masnoćama životinjskog porekla koji su provereni kroz dugogodišnjuuspešnu primenu kod gojaznih osoba i pacijenata sa metaboličkim sindromom, predijabetesom, dijabetesom i pridruženim hroničnim komplikacijama. Efekti Mediteranske ishrane ispoljavaju se preko korisnih efekata mononezasićenih masnih kiselina maslinovog ulja, omega-3-masnih kiselina, povećanog unosa dijetnih vlakana iz voća, povrća, mahunarki, žitarica i smanjenog unosa zasićenih masnoća životinjskog porekla. Maslinovo ulje ima povoljne efekte na regulaciju krvnog pritiska i sniženje vrednosti holesterola. Omega-3-polinezasićene masne kiseline imaju antiinflamatorni i antitrombotički efekat, snižavaju trigliceride a povećavaju insulinsku senzitivnost. Smanjenje zasićenih masnih kiselina snižava serumske lipide i smanjuje rizik od tromboze. Voće, povrće i mahunarke izvor su antioksidanata, kalijuma koji reguliše krvni pritisak, folne kiseline koja povoljno utiče na homocistein, solubilnih vlakana koja utiču na smanjenu apsorpciju masnoća, sniženje holesterola i povećanje HDL-holesterola. Naši rezultati pokazuju da Mediteranska ishrana ima statistički značajan efekat na indeks telesne mase, smanjenje stomadne gojaznosti, insulinsku rezistenciju, prevenciju dijabetesa, dobru glikoregulaciju, lipidni status, krvni pritisak, prevenciju i lečenje vaskularnih komplikacija, ne-alkoholne masne jetre, seksualne disfunkcije, sindroma policističnih jajnika, infertiliteta, depresije i karcinoma.

HOW HYPERGLICAEMIA AND HYPERINSULINEMIA AFFECT BONE MICROARCHITECTURE?

Azra Bureković

Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

ABSTRACT

Prolonged exposure to hyperglycemia leads to changes in bone metabolism and disruption of bone microarchitecture, through various mechanisms at the molecular and structural levels. These changes predispose to an increased risk of fractures and slowed bone healing. Oxidative stress and hyperglycemic metabolic state lead to accelerated production of AGE (pentosidine). AGEs crosslink with collagen fibers in the trabecular and cortical bone, leading to bone fragility, but physiological enzymatic cross-links between collagen fibers favorably affect the quality and strength of bone. AGEs cause apoptosis of mesenchymal stem cells in humans, preventing the differentiation of osteoblasts, adipocytes, and cartilage. Osteoblastic expression of osteocalcin, metalloproteinase-13 (MMP-13) matrix, vascular endothelial growth factor, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was also shown to be decreased in T1DM mice, concluding that chronic hyperglycemia affected all stages of osteoblast maturation. BMD is reduced in patients with T1DM and is thought to be associated with the differential expression of insulin growth factor 1 (IGF-1) and transformation growth factor β 1 (TGF- β 1). The bone of patients with T2DM has increased BMD, while those with T1DM show decreased BMD, decreased expression of markers of bone regeneration osteocalcin, cross-linked C-telopeptide type 1 (CTX-1) and cross-linked N-telopeptide type 1 (NTX). Hyperinsulinemia, in patients with T2DM, may also be responsible for the increase in BMD. Adipose tissue releases several adipokines, such as leptin, which inhibits osteoclastogenesis, through decreased production of RANK/RANK-ligand (RANK/RANK-L), and stimulates osteoblastogenesis by inducing bone growth. Higher levels of adiponectin correlate with lower BMD, and diabetics have reduced levels of adiponectin. Hyperglycemia increases the level of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta, interleukin 6, interleukin 8 and while simultaneously increases the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression (RANKL), which mediates osteoclastogenesis. Circulating mi-RNAs and combinations of miR-550a-5p, miR-96-5p, miR-382-3p, and miR-181c-5p associated with T2DM fractures have high specificity and sensitivity. MiR-382-3p stimulates osteogenic differentiation and inhibits adipogenesis and is 7 times lower in those with fractures. MiR-550a-5p, a potent inhibitor of osteogenesis, was 22-fold higher in the group with fractures in Type 2 diabetes. In T1DM, hyperexpression of miR-148a and miR-21-5p was observed associated with decreased BMD and increased circulating PTH levels. Several studies have shown decreased expression of angiogenic genes (VEGF-A, VEGF-C, angiopoietin 1, and angiopoietin 2) and proteins in MSCs isolated in people with diabetes, which may impede bone healing. The DEX and FRAX scores are not valid for predicting fracture risk in diabetes, but mi-RNAs are promising new biomarkers that could identify people with diabetes and a high risk of bone fractures in the coming years. The negative effect of some hypoglycemics should be considered in the treatment of diabetes and a high risk of fracture.

Miomira Ivović

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS, Beograd
Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu

SAŽETAK

Različite studije su do sada uglavnom pokazivale protektivnu ulogu gojaznosti na razvoj osteoporoze, ali poslednji rezultati ukazuju da sama gojaznost tj. masno tkivo može biti faktor rizika kako za smanjenje koštane gustine tako i za frakture. Osteoblasti i adipociti potiču od zajedničke prekursor mezenhimalne stem ćelije. Analogi GLP1 kao što je Liraglutid i Semaglutid, koji se koriste za terapiju dijabetesa i gojaznosti danas, utiču na koštani metabolizam na više načina. Još na nivou diferenciranja mezenhimske ćelije, pa preko stimulacije proliferacije osteoblasta i pojačanja ekspresije kolagena Tip 1 do aktiviranja ALP, što je sve potvrđeno na životinjama. Međutim oprečni rezultati su dobjeni na humanim studijama terapije sa GLP1 i 2 agonistima kod ljudi. Iako gojazne osobe imaju normalnu ili čak iznad normale koštane gustine, one su pod povećanim rizikom za frakture ukazujući na lošiji kvalitet kosti. Sve ovo je dodatno pogoršano komorbiditetima kao što je tip 2 DM obzirom da je dojabetes per se povezan sa povećanom fragilnošću kostiju a samim tim i frakturama. Sa druge strane gubitak u TM (bilo promenom životnog stila, medikamentno ili hirurški) rezultira gubitkom koštane mase i frakturama što ukazuje da i standardno lečenje gojaznosti može dodatno da pogorša problem kvaliteta kostiju. Naravno, benefiti koji se postižu redukcijom težine u smislu kardiometaboličkog efekta, zdravlja i kvaliteta života još uvek prevazilaze negativan efekat na kost. Ali u ovom trenutku mi nemamo efikasan način da redukcijom TM preveniramo negativan efekat na kost.

OSTEOMETABOLIČKE KOMPLIKACIJE DIJABETESA: DIJAGNOSTIKA, PREVENCIJA I TERAPIJSKI IZAZOVI

Andrijana Milankov

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

SAŽETAK

Dijabetes melitus predstavlja nezavisni faktor rizika za osteometaboličke komplikacije, uključujući povećan rizik od preloma. Bolesnici sa tipom 1 pokazuju smanjenu koštanu mineralnu gustinu (BMD), dok bolesnici sa tipom 2 često imaju očuvanu ili povišenu BMD uz izražene mikroarhitektonske promene koje povećavaju rizik od preloma.

Standardna dijagnostika putem DXA i neadaptirani FRAX modeli često potcenjuju rizik preloma u ovoj populaciji. Trabecular Bone Score (TBS) predstavlja dodatni kvantitativni indeks mikroarhitekture, nezavisan od BMD, koji u kombinaciji sa revidiranim FRAX modelom (uključujući korekciju za dijabetes i TBS vrednost) značajno poboljšava predikciju rizika preloma.

Patogenetski, osnovu osteometaboličkih promena čine usporena remodelacija koštanog tkiva, akumulacija krajnjih produkata glikozilacije (AGE), inflamatorni i vaskularni faktori, te poremećaji biomehaničkih karakteristika kostiju. Sa terapijskog aspekta, glitazoni povećavaju rizik od preloma, dok GLP-1 agonisti i DPP-4 inhibitori pokazuju potencijalno zaštitno dejstvo na skelet. Suplementacija vitaminom D i kalcijumom, kao i primena antiresorptivnih i osteoanaboličkih agenasa, mora biti personalizovana prema osteometaboličkom profilu bolesnika sa dijabetesom.

Zaključak: Multimodalna dijagnostika — kombinacija DXA, TBS i adaptiranog FRAX modela — uz personalizovan terapijski pristup omogućava pravovremenu detekciju i efikasnu prevenciju osteometaboličkih komplikacija kod bolesnika sa dijabetesom.

ENDOKRINI MARKERI STARENJA: ULOGA HORMONSKIH PROMJENA U PROCJENI BIOLOŠKE STAROSTI

Siniša Ristić

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

SAŽETAK

Starenje je složen biološki proces koji podrazumijeva progresivne promjene u funkciji više fizioloških sistema. Među njima, endokrini sistem ima posebno značajnu ulogu, jer kroz hormonalne signale usmjerava adaptivne odgovore organizma na unutrašnje i spoljne izazove. Tokom životnog vijeka, dolazi do promjena u sekreciji, ritmu i osjetljivosti na brojne hormone, pri čemu mnogi od njih postaju indikatori biološke starosti i potencijalni ciljevi preventivnih i terapijskih intervencija. U ovom pregledu, fokus je stavljen na integraciju podataka o najvažnijim endokrinim parametrima koji se mijenjaju sa starenjem. Osovina hormon rasta (GH) – insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1) pokazuje značajan pad u starijem životnom dobu, što se povezuje sa gubitkom mišićne mase, smanjenjem gustine kostiju i opadanjem regenerativnih sposobnosti. Promjene u insulinskoj osjetljivosti takođe su česte i predstavljaju osnovu za povećan rizik od metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2 u starijoj populaciji. Polni hormoni, uključujući testosteron, estrogen i anti-Müllerov hormon, progresivno opadaju sa godinama, pri čemu njihove niske vrijednosti koreliraju sa pojavom osteoporoze, promjenama raspoloženja, smanjenjem kognitivnih funkcija i povećanjem kardiovaskularnog rizika. Takođe, poremećaji u lučenju kortizola i narušeni cirkadijalni ritmovi doprinose slabijoj stresnoj adaptaciji i hroničnoj inflamaciji. Posebnu pažnju privlači α -klotho, protein koji se sve više prepoznaje kao jedan od molekularnih pokazatelja dugovječnosti. Njegova koncentracija opada sa starenjem, a smanjenje ovog faktora povezano je sa bubrežnom disfunkcijom, vaskularnim oštećenjem i neurodegenerativnim procesima. Hormoni štitne žlijezde, prije svega TSH i fT3, pokazuju varijabilne promjene sa godinama, ali i dalje ostaje otvoreno pitanje da li su one posljedica adaptacije ili poremećaja. Istraživanja ukazuju da bi se za stariju populaciju možda trebalo redefinisati referentne vrijednosti, imajući u vidu da blage devijacije mogu imati protektivni karakter. Sve veći broj dokaza podržava ideju da se procjena hormonskog statusa može koristiti kao oruđe za određivanje biološke starosti, nezavisno od hronološke dobi. Umjesto oslanjanja na pojedinačne vrijednosti hormona, savremeni koncepti predlažu integraciju više hormonskih markera u kompleksne indekse, koji bolje odražavaju funkcionalni kapacitet organizma. Takav pristup može imati značajnu primjenu u preventivnoj medicini, individualizaciji terapijskih pristupa i optimizaciji strategija zdravog starenja.

EARLY WORSENING PHENOMENON – KADA TERAPIJSKI NEUSPJEH PRATI POGORŠANJE

Milka Mavija

Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Early worsening phenomenon (EWP) predstavlja paradoksalno pogoršanje dijabetičke retinopatije koje se javlja ubrzo nakon započinjanja intenzivne regulacije glikemije.

Iako je dugoročna stroga kontrola šećerne bolesti ključna u prevenciji mikrovaskularnih komplikacija, nagle metaboličke promjene mogu dovesti do privremene progresije retinalnih lezija.

Ovaj fenomen posebno se uočava kod pacijenata sa dugotrajnim dijabetesom i uznapredovalom retinopatijom, ali može nastati i u ranijim stadijumima bolesti.

Patofiziološki mehanizmi uključuju brze oscilacije u retinalnoj perfuziji, promjene u VEGF ekspresiji i strukturalnu nestabilnost retinalne mikrocirkulacije.

Prepoznavanje rizičnih pacijenata i pravovremeno oftalmološko praćenje od presudnog su značaja za sprečavanje ireverzibilnih oštećenja vida.

EPW ne treba posmatrati kao neuspjeh terapije, već kao očekivani i prolazni odgovor koji zahtijeva multidisciplinarni pristup i pažljivo balansiranje između metaboličke kontrole i očuvanja vidnih funkcija.

DIJABETESNA BOLEST BUBREGA KOD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 1 I TIP 2: IZAZOVI I RAZLIKE

Đorđe S. Popović

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

SAŽETAK

Dijabetesna bolest bubrega (DBB) predstavlja značajan uzrok prevremene smrtnosti među osobama koje žive sa tipom 1 šećerne bolesti (T1D). Životni rizik za razvoj DBB među osobama sa T1D kreće se između 25% i 70%. Klasične karakteristike DBB obuhvataju prisustvo mikro/makroalbuminurije i/ili progresivni gubitak bubrežne funkcije u odsustvu drugih oblika bubrežne bolesti, uz istovremeno prisustvo dijabetesne retinopatije. Iako je prisustvo mikroalbuminurije jedna od početnih manifestacija DBB, skorašnji podaci ukazuju da oko 20-40% osoba sa tipom 2 šećerne bolesti (T2D) ima oslabljenu funkciju bubrega bez prisustva albuminurije („nealbuminurijski“ fenotip DBB). Rezultati različitih animalnih i humanih ispitivanja ukazuju na postojanje određenih razlika u morfološkim promenama bubrega u T1D i T2D. Naime, dok su zadebljanje glomerularne bazalne membrane, glomerulopatija i prisustvo Kimmelstiel-Wilson-ovih čvorića češći u T1D, glomerulomegalija se češće sreće u T2D. Takođe, za razliku T1D, gde je oštećenje bubrega prvenstveno uzrokovano hiperglikemijom, genetska predispozicija, arterioskleroza, dislipidemija i insulinska rezistencija imaju istaknutiju ulogu u razvoju i progresiji DBB u T2D. Pored toga, i drugi faktori poput C-peptida, amilina, aminokiselina i hormona rasta doprinose raznolikosti DBB među osobama sa T1D i T2D. Lečenje osoba sa T2D i DBB je doživelo revoluciju zahvaljujući rezultatima randomizovanih kliničkih studija koji su pokazali povoljne bubrežne efekte inhibitora natrijum-glukoznog kontransportera-2, agonista receptora za glukagonu sličan peptid-1 i finerenona, novog selektivog nesteroidnog antagoniste mineralokortikoidnih receptora. Nažalost, to nije slučaj sa T1D, iako rezultati dosadašnjih kliničkih ispitivanja ukazuju da inhibitori natrijum-glukoznog kontransportera-2, bar za sada, predstavljaju najperspektivniju terapijsku opciju za osobe sa T1D i DBB, iako se postojeći dokazi smatraju veoma ograničenim.

BIOPSIJA BUBREGA KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM TIP 2 - 16-GODIŠNJE ISKUSTVO IZ JEDNOG CENTRA

Milorad Grujičić^{1,2}, Aleksandra Salapura^{1,2}, Dubravka Micić-Zrnić², Aleksandra Marković^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

² Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Uvod: Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (DM), može se javiti i nedijabetička bolest bubrega (NDBB), kao i dijabetička nefropatija (DN) ili kombinovano NDBB i DN. Nedijabetična bolest bubrega dijabetičara se dijagnostikuje biopsijom bubrega koja se posljednjih godina radi sve češće. **Cilj:** Cilj studije bio je istražiti incidenciju i vrstu NDRB dijagnostikovane biopsijom bubrega kod pacijenata sa DM tipa 2 i korelaciju kliničkih i laboratorijskih nalaza sa histopatološkom dijagnozom.

Materijal i metode: Od aprila 2007. do kraja 2023. godine, na Odjelu za nefrologiju Klinike za internu medicinu u Banjoj Luci urađeno je 349 biopsija bubrega, od kojih je 18 pacijenata (9 muškaraca, prosječna starost 59,8 godina) imalo dijabetes tipa 2. Biopsija bubrega vođena ultrazvukom (ultrazvučni uređaj: Toshiba Famio 5) izvršena je korištenjem automatskog instrumenta za biopsiju FAST-GUN® sa iglom 16G. Uzorci tkiva bubrega analizirani su svjetlosnom mikroskopijom i imunofluorescencijom.

Rezultati: Kod 18 pacijenata sa dijabetesom tipa 2, prosječno trajanje bolesti bilo je 5,9 godina, 5 pacijenata je imalo retinopatiju, a 16 pacijenata hipertenziju. Indikacije za biopsiju bile su: nefrotski sindrom kod 11 pacijenata, asimptomatske urinarne abnormalnosti kod 3 pacijenta i brza progresija hronične bubrežne insuficijencije. Uzorak nezadovoljavajućeg kvaliteta za patohistološku analizu dobijen je kod jednog pacijenta, a od ostalih 17, šest (35,3%) je imalo NDBB, 3 (17,6%) su imale NDBB udružen sa dijabetičkom nefropatijom, a 8 (47,1%) dijabetičku nefropatiju. Od pacijenata koji su imali NDBB, 3 su imale membranozni glomerulonefritis, 1 je imao fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu, a dva su imala hipertenzivnu nefroangiosklerozu. Od pacijenata sa istovremeno prisutnim NDBB i dijabetičkom nefropatijom, 2 su imale hipertenzivnu nefroangiosklerozu, a jedan dijabetičku nefropatiju i lupusni nefritis.

Zaključak: NDBB je dijagnostikovana biopsijom bubrega kod 9 od 17 pacijenata sa dijabetesom tipa 2, što potvrđuje značaj biopsije bubrega kod pacijenata sa DM-om sa pravilnim indikacijama. Tačna dijagnoza omogućava specifičan tretman za bolest i time značajno poboljšava dugoročnu prognozu pacijenta.

Ključne riječi: Dijabetes melitus, Biopsija bubrega, Dijabetička nefropatija, Nedijabetička bolest bubrega.

ZNAČAJ KOMBINOVANE PRIMJENE SGLT2 INHIBITORA I MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORSKIH ANTAGONISTA (MRA) U TERAPIJI METABOLIČKOG KARDIORENALNOG SINDROMA

Vlastimir Vlatković

Klinika za unutrašnje bolesti, odjel nefrologije sa opštom internom medicinom, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Metabolički kardiorrenalni sindrom (MKRS) predstavlja kompleksnu patofiziološku povezanost između dijabetesa tipa 2, srčane insuficijencije, hronične bubrežne bolesti i sistemske inflamacije. Dosadašnje terapijske strategije fokusirane su na individualne komponente sindroma, dok se integrisani pristupi tek počinju razvijati. Kombinovana primjena inhibitora natrijum-glukoze kotransportera tipa 2 (SGLT2) i antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) pokazuje obećavajuće rezultate u modifikaciji toka bolesti kod pacijenata sa MKRS-om. SGLT2 inhibitori djeluju na smanjenje reapsorpcije glukoze u proksimalnim tubulima bubrega, čime smanjuju hiperglikemiju i doprinose redukciji telesne mase, krvnog pritiska, te poboljšanju kardiovaskularnih ishoda. Istovremeno, MRA blokiraju dejstvo aldosterona na receptore u bubrežima i kardiovaskularnom sistemu, smanjujući inflamatorne procese, fibrozu miokarda i progresiju bubrežne disfunkcije. Sinergijski efekat ove dvije klase lijekova ogleda se u pojačanom antihipertenzivnom i kardioprotektivnom djelovanju, kao i u značajnom usporavanju gubitka bubrežne funkcije. Kliničke studije FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, EMPA-KIDNEY i DAPA-HF su potvrdile smanjenje kardiovaskularnog i renalnog morbiditeta kod pacijenata liječenih ovim lijekovima. Ključne dokaze o efektivnosti ove kombinacije donosi CONFIDENCE studija, prva randomizovana dvostruko slijepa klinička studija koja je ispitala istovremenu primjenu empagliflozina i finerenona kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabosti i dijabetesom tipa 2. Kombinovana terapija dovela je do 52% smanjenja albuminurije nakon 180 dana, što je znatno više u poređenju sa monoterapijama. Efekti su se javili brzo, sa preko 30% smanjenja odnosa albumina i kreatinina u urinu (UACR) već nakon 14 dana, uz odličan bezbjednosni profil. Kombinovana terapija SGLT2 inhibitorima i MRA u liječenju MKRS a pokazuje potencijal da redefiniše dosadašnjeg terapijskog pristupa ovog multiorganskog sindroma, čime se značajno doprinosi smanjenju kardiovaskularnog i renalnog morbiditeta kod metabolički kompromitovanih pacijenata.

AKUTNA STANJA DIJABETES MELITUSA I INICIJALNI TRETMAN

Nada Banjac

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Akutne komplikacije dijabetes melitusa predstavljaju hitna stanja s visokim morbiditetom i mortalitetom, zahtijevajući promptno prepoznavanje i terapiju. Najčešće akutne komplikacije uključuju hipoglikemiju, dijabetičku ketoacidozu (DKA), hiperosmolarni hiperglikemijski sindrom (HHOS) te laktacidozu. Hipoglikemija se javlja kao posljedica nesrazmjera između primijenjene terapije i unosa hrane ili tjelesne aktivnosti. Blage epizode se tretiraju oralnim unosom glukoze, dok teže zahtijevaju parenteralnu primjenu glukoze ili glukagona. DKA se tipično javlja kod bolesnika s tip 1 dijabetesom i karakterizirana je hiperglikemijom, ketozom i metaboličkom acidozom. Terapija uključuje nadoknadu tekućine, inzulin i korekciju elektrolita, posebno kalija. HHOS se češće pojavljuje kod starijih osoba s tip 2 dijabetesom i obilježena je izrazitom hiperglikemijom i dehidracijom, bez značajne ketoze. Liječenje uključuje postupnu rehidraciju i inzulinsku terapiju. Laktatna acidoza, najčešće povezana s primjenom metformina u kontekstu bubrežne insuficijencije, zahtijeva prekid terapije, nadoknadu tekućine i eventualnu hemodijalizu. Pravovremena dijagnoza i individualiziran terapijski pristup ključni su za ishod bolesnika. Edukacija bolesnika, praćenje terapije i rani odgovor na promjene kliničkog stanja ostaju temelji prevencije ovih stanja.

ZNAČAJ INTENZIVISTE U KONZERVATIVNIM GRANAMA

Peđa Kovačević

Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske; Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Uloga intenziviste u savremenoj medicini prevazilazi granice klasične intenzivne medicine i sve više dobija na značaju i u okviru konzervativnih specijalnosti kao što su endokrinologija, nefrologija, hematologija i druge. Poseban izazov predstavlja zbrinjavanje kritično bolesnih pacijenata sa endokrinološkim poremećajima koji često zahtjevaju multidisciplinarni pristup i brzu, visoko specijalizovanu intervenciju. Pacijenti sa teškim poremećajima metaboličke ravnoteže, kao što su dijabetička ketoacidoza, hiperosmolarna kriza, adrenalna insuficijencija ili tirotoksična oluja, predstavljaju akutna stanja koja mogu ugrožavati život. U takvim situacijama, intenzivista ima ključnu ulogu u inicijalnoj procjeni, hemodinamskoj stabilizaciji, korekciji elektrolitskih i acido-baznih poremećaja, kao i u uvođenju odgovarajuće supstitucione terapije. Saradnja između intenziviste i endokrinologa je od suštinskog značaja za dobar ishod liječenja. Intenzivista ne samo da omogućava optimalno zbrinjavanje u akutnoj fazi bolesti, već i unapređuje razumijevanje složenih sistemskih efekata endokrinoloških poremećaja na vitalne funkcije. Jačanjem uloge intenzivne medicine u okviru konzervativnih grana omogućava se sveobuhvatnije, brže i efikasnije liječenje kritično oboljelih pacijenata, što direktno utiče na smanjenje mortaliteta i morbiditeta.

RADIONUKLIDNA TERAPIJA PEPTIDNIH RECEPTORA (LU-177 PRRT) KOD NEUROENDOKRINIH TUMORA (NET)

Dragi Stanimirović, Siniša Stanković, Sonja Bobić, Tanja Ilić

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Neuroendokrine neoplazme su rijetke i predstavljaju heterogenu grupu tumora. Čine manje od 1% svih zloćudnih tumora. Najčešći tip raka u ovoj vrsti tumora je karcinoid, s incidencijom od oko 2.5/100000, a najčešće nastaje u gastroenteropankreatičnom (GEP) traktu. Neuroendokrini tumori mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije funkcionalne i nefunkcionalne, prema tome da li hormoni koje izlučuje tumor izazivaju tipične kliničke simptome. NET su klasifikovani prema agresivnosti na osnovu WHO 2019 klasifikacije, koja uzima u obzir parametre kao što su histološki gradus tumora (G1, G2 i G3), mitotski indeks i Ki-67 indeks. Ovo je dovelo do podjele u četiri osnovne grupe: dobro diferentovani NET G1-G3 i loše diferentovani neuroendokrini karcinomi (NEC). Hirurško liječenje predstavlja osnovni pristup kod lokalizovane bolesti, ali kod preko 50% bolesnika kasnije nastaju metastaze u udaljenim organima, najčešće u jetri. Bolesnici sa metastatskom bolešću imaju lošiju prognozu. Stopa desetogodišnjeg preživljavanja iznosi 0-30%, ovisno o primarnoj lokalizaciji i diferencijaciji ćelija tumora. Sistemska terapija je od ključnog značaja za kontrolu rasta tumora i nastanak simptoma. Standardni pristup liječenju uključuje analoge somatostatina, interferon, citotoksičnu hemoterapiju, inhibitore tirozin kinaze. Neoperabilni ili metastatski dobro diferentovani tumori gradusa G1 i G2 sa visokim ekspresijom somatostatinskih receptora potencijalno se mogu liječiti ciljanom radionuklidnom terapijom PRRT, koja se primjenjuje unazad 20 godina, kao 2. ili 3. linija liječenja. Bolesnici sa dobrom ekspresijom somatostatinskih receptora, očuvanom funkcijom koštane srži i bubrega i dobrog opšteg stanja, predstavljaju odgovarajuće kandidate za ovaj vid liječenja. Lu-177 PRRT je dokazana kao uspješna i sigurna terapija koja doprinosi redukciji i stabilizaciji rasta tumora kod značajnog procenta bolesnika. PRRT poboljšava kvalitet života ovih bolesnika i smanjuje simptome bolesti. Razmotrena je i uloga kombinovane i konkomitantne terapije, primjena alfa emitera, kao i terapija radioaktivnim antagonistima somatostatinskih receptora. Radionuklidna terapija peptidnih receptora (PRRT) sa ¹⁷⁷Lu-DOTATOC predstavlja uspješan modalitet liječenja kod bolesnika sa progresivnim dobro diferentovanim GEP-NET. U toku su brojne kliničke studije koje će doprinijeti unapređenju ovog načina liječenja i dovesti do još boljeg terapijskog odgovora.

Ključne riječi: Lu-177 PRRT, NET, Ki-67..



ORALNE PREZENTACIJE

Sonja Bobić

Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitaste žlijezde, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Neuroendokrini tumori su specifična grupa tumora koji nastaju iz neuroendokrinih ćelija. Jedna od funkcija navedenih ćel. je otpuštanje hormona u krv kao odgovor na signale iz nervnog sistema. Takve ćel. nalaze se u endokrinim žlijezdama i u drugim tkivima, zato NET mogu nastati svuda u tijelu. Najčešće nastaju u digestivnom sistemu (u tankom crijevu i pankreasu), a zatim po učestalosti slijede NET-ovi pluća. Smatraju se rijetkim tumorima ali njihova incidenca u svijetu je u stalnom porastu. Za postavljanje dijagnoze, potrebna je biopsija, iz koje se može procijeniti i stepen agresivnosti bolesti pomoću Ki-67. Od tumor markera određuje se hromogranin A, 5-hidroksiindolsirćetna kiselina, neuron-specifična enolaza i drugi. Kako bi se osiguralo da oboljeli od NET-a prime najprikladniju i najučinkovitiju terapiju, važno je identifikovati da li se bolest proširila i na koje dijelove tijela. Ga68-DOTATOC PET/CT je dijagnostička metoda koja daje informacije o prisutstvu receptora za hormon somatostatin na tumorskim ćelijama, a što je važno u odluci o liječenju.

Cilj: prikazati iskustvo u stagingu pacijenata sa NET.

Materijal i metode: 1.6.2022-21.8.2025. godine u KZZNM upućeno je 299 pacijenata (134 muškaraca, 165 žena, starosti 12-85 god) sa dijagnozom NET na PET/CT snimanje. Svi pacijenti su podvrgnuti operativnom zahvatu/biopsiji, te sa definitivnim PH nalazom i dijagnostičkim CT-ovima upućeni na snimanje. Urađeno je Ga68-DOTATOC PET/CT snimanje cijelog tijela od vrha glave do proksimalne trećine femura, 1h nakon i.v. aplikacije radiofarmaka.

Rezultati: Od ukupnog broja pacijenata, svi nalazi su bili pozitivni na metastatsku bolest u najmanje jednoj regiji. Metastaze su bile u limfnim čvorovima lokoregionalno, udaljene metastaze u limfaticima, kostima, plućima, jetri, a 28 pacijenata je imalo rest/recidiv. PET/CT nam daje značajne podatke obzirom da tumor može metastazirati u bilo koji organ, te regionalno snimanje ostalih slikovnih metoda može biti nedovoljno kod staginga. PET/CT se pokazala kao dijagnostički precizna i korisna pretraga u određivanju prognoze i uticaju na dalje liječenje. Značajno je osjetljivija od CT-a za detekciju koštanih metastaza te visoko specifična za procjenu rest/recidiva u postoperativnom području.

Zaključak: Pacijenti sa potvrdom NET trebaju se uputiti na Ga68-DOTATOC PET/CT snimanje jer je visoko osjetljiva i specifična pretraga za otkrivanje metastatske bolesti u svim regijama i praćenju učinka terapije.

Ključne riječi: NET, FDG PET/CT

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKE DILEME KOD SUSPEKTNOG FEOHROMOCITOMA I INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE: PRIKAZ SLUČAJA

Zlatko Pavlović¹, Ozren Kordić¹, Jelena Malinović Pančić^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Prikazujemo pacijenta, muškarca starosti 54 godine, kod kojeg je tokom dijagnostičke obrade slučajno otkriven tumor desnog nadbubrega. Magnetna rezonanca abdomena pokazala je leziju nadbubrežne žlijezde sa morfološkim karakteristikama suspektnim za feohromocitom. U daljoj endokrinološkoj evaluaciji urađena je analiza kateholamina u 24-satnom urinu, gdje je nađena izolovana povišena vrijednost noradrenalina, dok su ostali parametri bili u granicama normale. S obzirom na nalaz i mogućnost ekstraadrenalne lokalizacije, učinjen je PET/CT DOTA-TOC koji nije ukazao na prisustvo paraganglioma niti drugih patoloških lezija.

Pacijent je potom pripremljen za operativni zahvat adrenalektomije uz standardnu preoperativnu alfa-blokadu radi stabilizacije hemodinamskih parametara i prevencije hipertenzivnih kriza. Tokom intraoperativne manipulacije tumorom došlo je do razvoja bradikardije i asistolije koje su praćene hemodinamskom nestabilnošću. Zapocetim mjerama napredne kardiopulmonalne restitucije postiže se kardiorespiratorno i hemodinamski stabilizacija pacijenta, te se izvede operativnim zahvat u cjelosti. Zbog nemogućnosti da se postigne brza ritamska kontrola pacijentu se postoperativno indikuje ugradnja privremenog pejsmekera. Pacijent pregledan u više navrata od strane kardiologa koji nakon 24h Holter praćanje indukuje eksplantaciju privrememog pejsmekera i od strane endokrinologa koji uvodi supsticionu terapiju. Ostatak postoperativnog toka protekao je bez značajnijih komplikacija.

Ovaj slučaj naglašava složenost diferencijalne dijagnoze adrenalnih tumora, posebno kada su biohemijski nalazi ograničeni na izolovane abnormalnosti. U takvim okolnostima dodatne slikovne metode poput PET/CT DOTA-TOC mogu biti ključne u isključivanju paraganglioma. Istovremeno, slučaj potvrđuje visok rizik od intraoperativnih komplikacija kod feohromocitoma uprkos adekvatnoj pripremi, te značaj multidisciplinarnog pristupa i spremnosti na hitne intervencije u cilju sigurnog završetka operacije.

PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM KAO PRVA MANIFESTACIJA U MEN1 SINDROMU

**Jelena Zec¹, Gabrijela Malešević^{2,4}, Valentina Soldat-Stanković^{2,4},
Mirna Usorac^{2,3}**

¹ Institut za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i ortopedsku hirurgiju "dr Miroslav Zotović"

² Univerzitetski Klinički centar Republike Srpske

³ Javna zdravstvena ustanova Opšta bolnica Gradiška

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Uvod: MEN1 (multipla endokrina neoplazija) je rijetko oboljenje koje se nasljeđuje autosomno dominantno i uzrokovano je mutacijom u tumor supresorskom genu MEN1. Osnovne tri karakteristike MEN1 sindroma su: paratireoidna hiperplazija, adenomi hipofize, NET (neuroendokrini tumor) pankreasa.

Cilj: značaj evaluacije paratireoidnih žlijezda u sklopu MEN1 sindroma

Prikaz slučaja: Pacijentkinja, N.R, starosti 27 godina, u više navrata liječena kod specijaliste interne medicine zbog recidivantnih urinarnih infekcija uzrokovanih obostranom nefrolitijazom, zbog čega se početkom 2022. godine na Klinici za urologiju UKC RS uradi ureterolitotripsija sa plasiranjem JJ stenta desno. U laboratorijskim nalazima verifikuju se vrijednosti Ca od 3,2 mmol/l i PTH do 156 pg/ml te se konsultuje endokrinolog koji indikuje dalju dijagnostičku obradu vezanu za primarni hiperparatireoidizam. Uradi se MIBI scintigrafija koja pokaže uvećane i hiperaktivne obje lijeve i donje desne paraštitaste žlijezde. Juna 2022. godine uradi se paratireoidektomija uvećanih i hiperaktivnih paratireoidnih žlijezda gdje PH nalaz pokaže hiperplaziju sve tri žlijezde. Zbog primarnog hiperparatireoidizma uradi se skrining na prisustvo dodatnih kriterijuma za postavljanje dijagnoze MEN 1 sindroma. U maju 2024. godine na MR hipofize se verifikuje mikroadenom, aktuelno nefunkcionalan. Za definitivnu potvrdu MEN 1 sindroma uradi se genetsko testiranje u UKC Srbije gdje se dokaže mutacija u genu MEN1.

Zaključak: Ovim prikazom slučaja željeli smo ukazati na značaj evaluacije primarnog hiperparatireoidizma kao jedne od manifestacija MEN1 sindroma.

IZAZOVI U TERAPIJI AGRESIVNOG SOMATOTROPNOG ADENOMA HIPOFIZE

Sanja Milanović¹, Aleksandra Marković^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Agresivni adenomi su veliki i invazivni tumori koji pokazuju neuobičajeno brz rast i/ili koji rastu bez obzira na hirurški tretman, medikamentoznu terapiju i radioterapiju. Ipak, veliki tumori, kao i invazivni tumori nisu uvijek agresivni, pri čemu je ova definicija moguća tek nakon kliničkog praćenja ovih tumora, pri čemu su brzina rasta i odgovor na terapiju ključne za njihovu dijagnozu.

Prikazan je slučaj 37-godišnje pacijentkinje sa agresivnim invazivnim somatotrofnim makroadenomom hipofize. Tumor je detektovan u momentu kada je davao znakove kompresije na okolne strukture - glavobolje, smjetnje sa vidom, kao i znakove razvoja sekundarnog hipogonadizma u vidu amenoreje. U julu 2024. godine urađen prvi NMR hipofize na kojem je opisan makroadenom veličine 25x48x28mm koji ekspandira selu, kranijalno potiskuje optičku hijazmu i cirkularno obuhvata karotidne arterije sa blagom kompresijom na okolni moždani parenhim. Konsultovan je neurohirurg i urađene su dvije transsfenoidalne operacije bez uspjeha u postizanju remisije bolesti. Nakon druge operacije savjetovan nastavak medikamentozne terapije dugodjelujućim analogom somatostatina, s obzirom da je tumor inoperabilan.

U daljem toku praćenja, uočava se i dalje izrazito aktivna bolest u smislu perzistiranja izrazito visokih vrijenosti hormona rasta i IGF-1 uz hipogonadotropni hipogonadizam i sekundarni hipotiroeizizam. Pored dugodjelujućeg analoga somatostatina, u terapiju uključen i dopaminski agonist. Na kontorolnom NMR selarne regije u februaru 2025. godine prisutan rest tumora, te je odlučeno da se pacijentkinja prezentuje neuroradiološkom konzilijumu koji indikuje započinjanje radioterapije. Po završenoj radioterapiji, postiže se djelimična regresija tumorske mase uz biohemijski i dalje značajno aktivnu bolest.

Obzirom da u našoj državi nisu dostupni analozi somastatina druge generacije niti antagonisti receptora hormona rasta, nastavljena je terapija somatostatinom u većim dozama.

Ovaj slučaj pokazuje kompleksnost terapijskog pristupa agresivnim adenomima hipofize, kao i potrebu za individualizovanim i multidisciplinarnim planiranjem terapije, te značaj kontinuiranog i kliničkog praćenja.

IMPACT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON BUDD - CHIARI SYNDROME IN YOUNG FEMALE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND JAK2 MUTATION: A CASE REPORT

Goran Bokan^{1,3}, Zoran Mavija^{1,2}, Lana Mandić^{1,2}, Tanja Glamočanin^{1,2}

¹ Internal Medicine Clinic, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Clinical

Centre of the Republic of Srpska, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

² Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³ Faculty of Medicine, University of Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Oral contraceptives are widely prescribed for menstrual irregularities in polycystic ovary syndrome (PCOS), but their prothrombotic effects pose significant risks, especially in patients with underlying hematological mutations such as JAK2. Understanding this interplay is critical for safe clinical management. Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare disorder characterized by thrombosis of the hepatic veins and inferior vena cava, leading to impaired hepatic blood flow and liver dysfunction.

We report a case of a 26-year-old woman with a history of PCOS and irregular menstrual cycles, who developed symptoms including epigastric pain, ascites, and hepatomegaly. Laboratory tests revealed elevated erythrocytes, leukocytes, and platelets. Imaging confirmed thrombosis of all three hepatic veins and the inferior vena cava. Genetic testing identified a JAK2 mutation consistent with polycythemia rubra vera (PRV). Due to extensive thrombosis, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) was not feasible. The patient received treatment including hydroxyurea, low molecular weight heparin, aspirin, furosemide, and spironolactone. One year later, FibroScan showed liver cirrhosis, with complete resolution of ascites.

This case highlights the importance of careful evaluation and multidisciplinary management of young women with endocrine disorders and hematological predispositions when considering oral contraceptive therapy.

Keywords: Budd-Chiari syndrome, oral contraceptives, polycystic ovary syndrome, JAK2 mutation, polycythemia rubra vera, hepatic vein thrombosis, endocrine disorders, thrombosis risk.

AUTOIMUNI POLIGLANDULARNI SINDROM

Tanja Šuljak¹, Bojana Carić^{2,3}

¹Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske

²Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

³Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Uvod: Autoimuni poliglandularni sindrom je klasifikovan u dva osnovna tipa. Tip 1 koji se javlja u djetinjstvu i karakteriše ga mukokutana kandidijaza, hipoparatiroidizam i adrenalna insuficijencija. Tip 2 ili Schmidt sindrom se javlja kod odraslih i najčešće uključuje adrenalnu insuficijenciju, tireoiditis ili DMT1.

Cilj rada: Prikazati kliničku prezentaciju i dijagnostički pristup kod pacijentice sa autoimunim poliglandularnim sindromom tip 2 koji uključuje Hašimoto tireoiditis i Addisonovu bolest sa posebnim naglaskom na važnost rane dijagnoze, adekvatne hormonske supstitucije i kontinuiranog praćenja pacijentice sa APS.

Prikaz slučaja: Pacijentica starosti 27 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom za bolesti štitne žlijezde (majka). Unazad 3 godine na terapiji levotiroksinom u dozi od 50 mcg 1x1. Subjektivno umor i slabost, gubitak 5 kg unazad 2 mjeseca. Primijetila da joj ruke i lice postaju postepeno tamniji, ima niži pritisak. Pet dana pred hospitalizaciju imala izražen osjećaj mučnine i povraćala. Klinički gracilne građe, TV 158,8 cm, TT 39,4 kg, BMI 15,6 kg/m², TA 100/60 mm/Hg. Tamne kože lica, šaka i bukalne sluznice. Štitna žlijezda palpatorno u fiziološkim granicama. Urednog neurološkog statusa. Laboratorijski nalazi: Kortizol jutarnji 14 umol/l; ACTH 1837,0 pg/ml; K 4,2 mmol/l; Na 134 mmol/l; TSH 30,25 uIU/ml; FT4 7,18 pmol/l; Anti TPO>1300 IU/ml; Anti Tg 5.23 IU/ml; Anti adrenalna antitijela 1:32- pozitivna.

Na osnovu učinjene dijagnostike postavi se dijagnoza Addisonove bolesti. S obzirom na prethodnu autoimunu bolest štitne žlijezde i na razvoj hipofunkcije nadbubrežne žlijezde postavi se dijagnoza autoimunog poliglandularnog sindroma. U terapiju se uvede hidrokortizon tbl, 10 mg u 8h, 5mg u 12h, i 5 mg u 18h; fludrocortizon tbl 0,1mg 1x1, koriguje se doza levotiroksina tbl a 100 mcg 1x1 5 dana, dva dana 75 mcg 1x1.

Zaključak: Autoimuni poliglandularni sindrom tip 2 zahtjeva ranu dijagnozu zbog rizika od adrenalne krize. U našem slučaju kombinacija Hašimoto tireoiditisa i Addisonove bolesti je uspješno dijagnostifikovana i na vrijeme liječena.

STRUMA I VOKALNA PAREZA: RIJETKA POJAVA ILI ČEŠĆA NEGO ŠTO MISLIMO?

Branko Jurišić^{1,2}, Mirjana Gnjatić^{1,2}, Vanja Nežić¹, Dalibor Vranješ^{1,2}, Irma Ovčina^{2,3}

¹ Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina.

² Medicinski fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

³ Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina.

SAŽETAK

Uvod: Tireoidektomija je standardna hirurška procedura u liječenju benignih i malignih bolesti štitaste žlijezde. Spada u rutinske zahvate, ali su često prisutne opšte i laringološke komplikacije. U svakodnevnoj praksi, učestalost ovih komplikacija može biti potcijenjena ili pogrešno interpretirana kao privremena pojava.

Cilj: Ispitati učestalost postoperativnih otorinolaringoloskih i opštih komplikacija kod pacijenata nakon totalne tireoidektomije.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 90 pacijenata. Kod svih pacijenata urađena je totalna tireoidektomija i patohistološka dijagnostika. Preoperativno i postoperativno je urađena endovideolaringoskopija, hormonski status, praćena pojava opštih i otorinolaringoloske komplikacije.

Rezultati: Najčešća indikacija za tireoidektomiju je izolovano prisustvo strume u 56.7 % slučajeva. Patohistološka analiza u najvećem broju pokazala je nalaz koji odgovara strumi, 37 (41.1%), potom folikularni adenom 25 (27.8%) i papilarni karcinom 18 (20%). Simptome poslije operacije je imalo 13 (14.4%), od čega je ženskog pola 10 (11.1%). Prijavljeni su simptomi u vidu: promuklosti (9), promuklosti i otežanog gutanja (2), otežano gutanje (1), kašlja (1). Pareza n.laryngeus recurrens-a javila u u 11 (12.2%), 7 lijevostrano i 4 desnostrano. Opšte simptome postoperativno je imalo 12 pacijenata (13.3%). Od opštih simptoma su prijavili: bolove u listovima 1, grčevi u nogama 1, osjećaj trnjenja 8 i osjećaj malaksalosti 2. Hipokalcemiju je imalo 67 (74.4%), od čega je 51 (56.7%) imalo blagu (1.9-2.2 mmol/l), a 16 (17.8) tešku hipokalcemiju (<1.9 mmol/l). Povišene vrijednosti PTH su imala 4 pacijenta (4.4%).

Zaključak: Najveći broj pareza glasnica javio se nakon operacije strume i papilarnog karcinoma. Postoperativna pareza glasnica nije rijetka komplikacija i može biti češća nego što se uobičajeno pretpostavlja. Potrebno je insistirati na rutinskoj preoperativnoj i postoperativnoj laringoskopiji, radi rane dijagnostike komplikacija. Potrebno je staviti fokus na obuku hirurga, otorinolaringologa, endokrinologa, logopeda i druge specijaliste- kako bi omogućili bolju dijagnostiku, prevenciju i saniranje komplikacija.

Ključne riječi: tireoidektomija, pareza, postoperativne komplikacije, laringoskopija

BILATERALNI FEOHROMOCITOM U NEUROFIBROMATOZI TIP 1 - PRIKAZ SLUČAJA

Petra Blagojević¹, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Neurofibromatoza tip 1 predstavlja jedno od najčešćih autozomno dominantnih oboljenja, čija incidenca iznosi 2.600- 3.000 osoba. Bilateralni feohromocitom se može javiti kod pacijenta sa neurofibromatozom tipa 1 (NF1), iako je rjeđa prezentacija od unilateralnih tumora. Iako su feohromocitomi (tumori nadbubrežne žlijezde) poznata komplikacija NF1, većina feohromocitoma povezanih sa NF1 su unilateralni, a samo oko 10% ih je bilateralnih. Bilateralna zahvaćenost je značajan nalaz koji često ukazuje na genetsku predispoziciju i povezan je s većim kardiovaskularnim rizikom.

Prikazaćemo slučaj pacijenta starog 66 godina koji je hospitalizovan zbog endokrinološke obrade obostranih incidentaloma nadbubrega dokazanih nalazom KT abdomena. Zbog kliničkih karakteristika generalizovane neurofibromatoze, oscilirajuće hipertenzije i ambulantno povišenih vrijednosti kateholamina u 24h urinu postavi se sumnja na bilateralni feohromocitom. U hormonskim analizama uredne vrijednosti kortizola uz očuvan dnevni ritam, kao i normalne vrijednosti adrenalnih androgena. U 2 navrata ponovljeni kateholamini u 24h uzorku mokraće, u oba navrata povišene vrijednosti noradrenalina uz trostruko povišene vrijednosti adrenalina. U sklopu dijagnostičke obrade urađen je PET/CT 18F FDG kao i PET/CT Ga68-DOTA-TOC koji pokazuju pojačanu aktivnost oba nadbubrega, što potvrđuje da se radi o bilateralnom feohromocitomu u sklopu neurofibromatoze tip 1. Nakon preoperativne pripreme fenoksibenzaminom i propranololom pacijent se uputi u visoko specijalizovani centar za endokrinu hirurgiju gdje je operisan.

Kod pacijenata sa neurofibromatozom tip 1, incidentalom nadbubrežne žlijezde zahtijeva detaljnu endokrinološku obradu zbog mogućnosti feohromocitoma. Prema dostupnim podacima, feohromocitomi nadbubrežne žlijezde često se otkrivaju slučajno, pri čemu su bolesnici uglavnom asimptomatski i normotenzivni. Takvi tumori mogu predstavljati ozbiljan rizik jer feohromocitomi, ukoliko ostanu neprepoznati i neliječeni, mogu dovesti do teških kardiovaskularnih komplikacija, pa čak i do fatalnog ishoda. Preporučuje se rutinski biohemijski skrining svih NF1 pacijenata, bez obzira na prisutnost simptoma.

Ključne riječi: neurofibromatoza, incidentalom, feohromocitom

PITUITARNI INCIDENTALOM I AKCIDENTALNO OTKRIVENA HIPOTIREOZA

Tijana Tepić¹, Tamara Dojčinović^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Pituitarni incidentalomi su slučajno otkriveni, najčešće benigni tumori, opisani tokom imidžing pretraga rađenih iz različitih razloga. Većinu incidentaloma hipofize čine neuroendokrini tumori hipofize (PitNET) i Ratkeove ciste. Primarna hipotireoza nastaje usljed destrukcije štitaste žlijezde, najčešće zbog autoimunog procesa, ili kao posljedica medicinskih intervencija, poput operacije, terapije radioaktivnim jodom ili zračenja.

Prikažaćemo slučaj pacijentkinje stare 23 godine, hospitalizovane na Odjeljenju endokrinologije nakon što se javila u Urgentni centar zbog krize svijesti, dvoslika i prolongiranih glavobolja. Na ambulantno urađenom NMR endokranijuma opisana je suspektna cista Ratkeovog špaga, uz diferencijalnu dijagnozu adenoma hipofize. Tokom hospitalizacije, na ponovljenom NMR-u hipofize ponovo je opisana cista Ratkeovog špaga, ddg. mikroadenom (dimenzija 5×7×8 mm) sa znacima hemoragije i diskretnim pomjeranjem infundibuluma u lijevo. U hormonskom statusu verifikovana je primarna hipotireoza sa vrijednostima TSH 58,8 uIU/ml i FT4 7,03 pmol/l, razvijena na podlozi autoimunog tireoiditisa Hashimoto, što je potvrđeno povišenim vrijednostima antitijela na tireoglobulin i ultrazvučnim nalazom. Nalazi hormona adrenalne i gonadotropne osovine bili su uredni. Pacijentkinji je uvedena supstituciona terapija levotiroksinom, sa korekcijom doze prema tjelesnoj masi. Urađena je ekstenzivna oftalmološka obrada, te je, imajući u vidu odsustvo kompresije optičke hijazme, odlučeno da se za promjene u hipofizi sprovede dalji nadzor.

Iako u ovom slučaju ne možemo govoriti o direktnoj povezanosti pituitarnog adenoma i novootkrivene hipotireoze, važno je istaći moguće mehanizme koji bi mogli povezivati ova dva patološka entiteta, s obzirom na to da prolongirana hipotireoza može voditi ka pituitarnoj hiperplaziji, koja ponekad imitira tumorsku leziju hipofize. Ipak, imajući u vidu autoimunu etiologiju primarne hipotireoze, ovaj scenario je manje vjerovatan. Ovaj slučaj dodatno naglašava značaj uzimanja u obzir više diferencijalnih dijagnoza, naročito kod mladih osoba.

ADRENALNA INSUFICIJENCIJA INDUKOVANA KORTIKOSTEROIDNOM TERAPIJOM

Mladen Blagojević

JZU Bolnica "Sveti Vracevi" Bijeljina

SAŽETAK

Glukokortikoidi su široko propisivani lijekovi kao antinflatamorni i imunosupresivni agensi. Najmanje 1 % populacije koja koristi hroničnu glukokortikoidnu terapiju je u riziku od glukokortikoidima indukovane adrenalne insuficijencije koja zavisi od doze, trajanja, snage glukokortikoida, načina administracije i individualne osjetljivosti.

Evropsko udruženje endokrinologa i Endokrinološko društvo je prošle godine publikovalo zajednički klinički vodič za dijagnozu i terapiju glukokortikoidima indukovane adrenalne insuficijencije. U ovom dokumentu su navedene preporuke za doziranje glukokortikoida na kratkotrajnoj i dugotrajnoj terapiji, opisan je sindrom povlačenja glukokortikoida kao i testiranje jutarnjeg serumskog kortizola, kao prvog testa za potvrdu oporavka HHA osovine. Ove preporuke imaju za cilj unapređenje dobre kliničke prakse kod svih ljekara koji se bave dijagnostikom i liječenjem pacijenata na hroničnoj glukokortikoidnoj terapiji.

DIJABETESNA NEFROPATIJA: VAŽNOST RANOG OTKRIVANJA I PRAĆENJE

Marina Tomanić

Opšta bolnica „Sveti apostol Luka „ Doboj

SAŽETAK

Dijabetesne nefropatija (DN) ili dijabetična bolest bubrega, predstavlja mikrovaskularnu komplikaciju dijabetes melitusa (DM) i najčešći je uzrok terminalne bubrežne slabosti. Javlja se kod 20-40% pacijenata sa dijabetesom, a najčešći je uzrok potrebe za hroničnom hemodijalizom uopšte. Postojanje DN smanjuje kvalitet života pacijenata, skraćuje životni vijek i značajno opterećuje zdravstveni sistem. U njenom nastanku upliću se brojni uzroci: trajanje dijabetesa, loša regulacija glikemije, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, infekcije. Patogeneza DN počinje sa bolešću malih krvnih sudova glomerularnog kapilarnog klupka. Patofiziologija oštećenja je složena, a uključuje glikozilaciju proteina, oslobađanje citokina koji pokreću inflamaciju u kapilarnom endotelu, odlaganje mezangijskog matriksa, promjene glomerulske hemodinamike i razvoj glomerulske skleroze i fibroze. DN počinje kao glomerulska hiperfiltracija (povećani GFR), potom njenom progresivno slabljenju kako bolest napreduje. Druga, ujedno prva manifestna faza DN, je faza mikroalbuminurije sa ekskrecijom 30-300 mg albumina na dan. Treća faza je faza makroalbuminurije >300 mg albumina na dan, koju prati postepenom smanjenju GFR sve do razvoja terminalne faze bubrežne slabosti. U početku DN je asimptomatska, a trajna mikroalbuminurija je najraniji znak upozorenja. U većine neliječenih razvija se progresivna hipertenzija i edemi, a sa smanjenjem GFR nastaju simptomi uremije: gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opšta slabost. Postojanje DN ne predstavlja samo rizik sa razvoj terminalne bubrežne slabosti, nego predstavlja i značajno veći rizik za oboljevanje i umiranje od kardiovaskularnih bolesti. Mikroalbuminurija predstavlja ujedno i marker povišenog kardiovaskularnog rizika. U dijagnostičkim procedurama dva su osnovna dijagnostička alata: određivanje albuminurije i stepenovanje jačine glomerulske filtracije. Dijagnoza DN se postavlja godišnjim određivanjem albumin/kreatinin odnosa u porciji prvog jutarnjeg urina (UACR) kod svih pacijenata sa dijabetesom. Mjerenje albuminurije u 24 h urinu je složenije i komplikovanije za pacijenta. Za većinu pacijenata dijagnoza je klinička, a biopsija bubrega je rijetko potrebna, osim radi isključenja postojanja drugih bubrežnih oboljenja. U cilju skrininga i praćenja potrebno je kod svih pacijenata sa tipom 1 DM bez poznate nefropatije provjeriti albuminuriju počev od 5. godine nakon postavljanja dijagnoze i nastaviti kontrole 1x godišnje. Kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa albuminuriju provjeriti odmah po postavljanju dijagnoze, potom 1x godišnje. DN je često asimptomatska do kasne faze propadanja bubrežne funkcije, a treba se uzeti u obzir kod svih pacijenata sa dijabetesom, posebno kod onih sa retinopatijom, što ukazuje na bolesti malih krvnih sudova. Periodična kontrola urina na albuminuriju kod svih pacijenata, može otkriti bolest u ranoj fazi dok su promjene na bubrežnom glomerulu relativno reverzibilne. Agresivnim liječenjem svih faktora rizika: optimalna glikoregulacija, liječenje hipertenzije uz postizanje ciljnih vrijednosti, korišćenje lijekova za smanjenje proteinurije, liječenje dislipidemije, anemije, urinarnih infekcija, promjena životnih navika, prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine, može spriječiti ili usporiti napredovanje DN do faze terminalnog bubrežne slabosti.

UTICAJ GLP-1 RECEPTOR AGONISTA NA IZGLED LICA I ULOGA ESTETSKIH INTERVENCIJA

Suzana Savić¹, Draško Kuprešak²

¹ Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

² Dom zdravlja Čelinac

SAŽETAK

Agonisti GLP-1 receptora, kao što su semaglutid i liraglutid, sve se češće koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i gojaznosti. Njihov efekat na smanjenje tjelesne težine doveo je do široke primjene i kod osoba bez dijabetesa, posebno u estetske svrhe. Međutim, nagli gubitak tjelesne težine često rezultira izraženim promjenama u strukturi i izgledu lica, što je popularno nazvano „Ozempic face“. Ove promjene uključuju gubitak volumena u obrazima i temporalnoj regiji, udubljenost donjih podočnjaka, izraženije nazolabijalne bore, opuštenu kožu i opšti izgled umora i starenja.

Cilj ovog rada je analizirati uticaj GLP-1 receptor agonista na morfologiju lica i istaknuti značaj estetskih intervencija u prevenciji i korekciji neželjenih efekata. U radu su prikazani mehanizmi djelovanja GLP-1 analoga, kao i klinički primjeri pacijenata koji su nakon značajnog gubitka tjelesne težine imali potrebu za estetskim tretmanima. Poseban akcenat stavljen je na intervencije poput hijaluronskih filera, nehirurškog liftinga mezonitima, biostimulatora/skinbustera, HIFU tretmana i drugih metoda zatezanja i revitalizacije kože.

Estetska medicina ima važnu ulogu u holističkom pristupu pacijentima na GLP-1 terapiji, jer omogućava očuvanje mladalačkog izgleda i samopouzdanja. Individualizacija terapijskog pristupa, rana procjena stanja kože i pravovremeno uključivanje estetskih procedura ključni su za postizanje optimalnih rezultata kako u zdravstvenom, tako i u estetskom smislu. Preporuke za prevenciju i korekciju takođe uključuju: sporiji gubitak tjelesne težine, idealno 0,5–1 kg nedjeljno, kako bi se koža postepeno prilagodila i očuvala elastičnost, te adekvatan unos proteina i hidrataciju, kao ključnih faktora za očuvanje kolagena, elastina i mišićnog volumena.

Ključne riječi: GLP-1 receptor agonisti, Ozempic face, anti-aging tretmani

TESTOSTERON, GOJAZNOST I DIJABETES: ENDOKRINI KRUG ZAČARANIH VEZA

Olivera Čančar¹, Snežana Mališ¹, Vladimir Čančar¹, Dragana Puhalo-Sladoje², Marijana Kovačević², Verica Prodanović¹

¹ Univerzitetska bolnica Foča

² Medicinski Fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

SAŽETAK

U posljednjim decenijama bilježi se zabrinjavajući porast prevalencije gojaznosti i dijabetesa tipa 2 kod muške populacije, praćen sve češćim nalazima hipogonadizma. Testosteron, kao ključni hormon muškog metabolizma, nalazi se u središtu kompleksne mreže međusobno povezanih endokrinih poremećaja. Gojaznost, posebno viscelarna, dovodi do smanjenja testosterona putem povećane aromatizacije androgena, leptinske rezistencije i hronične inflamacije. Istovremeno, nizak testosteron dodatno pogoršava metabolički status, podstičući akumulaciju masnog tkiva, insulinsku rezistenciju, dislipidemiju i gubitak mišićne mase – čime se zatvara začarani krug.

Dijagnostika hipogonadizma zahtjeva prepoznavanje klasičnih simptoma kao što su umor, smanjen libido i depresivno raspoloženje, uz preciznu laboratorijsku evaluaciju (ukupni i slobodni testosteron, SHBG, LH, FSH). Testiranje se preporučuje kod gojaznih i dijabetičnih muškaraca sa sumnjom na hipogonadizam. Testosteronska terapija (TRT) može doneti značajne koristi u vidu poboljšanja tjelesne kompozicije, glikoregulacije i kvaliteta života, ali nosi i određene rizike, te zahtjeva pažljiv izbor kandidata, odgovarajući oblik terapije i kontinuiran monitoring.

Kroz pregled patofizioloških mehanizama, dijagnostičkih kriterijuma, terapijskih opcija i važećih kliničkih smjernica, predavanje ima za cilj da osvijetli ulogu testosterona kao i da istakne važnost individualizovanog pristupa liječenju. Endokrinolog ima ključnu ulogu u identifikaciji i vođenju pacijenata kod kojih je hormonski disbalans integralni dio metaboličkog sindroma.

SEAGLUTID I MUŠKI FERTILITET - OD NAUČNIH SPOZNAJA DO KLINIČKOG ISKUSTVA

Jelena Malinović Pančić^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}, Aleksandra Marković^{1,2}, Bojana Carić^{1,2}, Milena Brkić^{2,3}

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

²Medicinski fakultet univerziteta u Banjaluci

³ ZU Talmamed

SAŽETAK

Uvod: Semaglutid, agonist receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1RA), značajno je unaprijedio terapijske mogućnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i gojaznošću, pokazujući povoljne efekte na glikoregulaciju, kardiovaskularni rizik i redukciju tjelesne mase. Međutim, sve veći broj pitanja otvara se u vezi s njegovim uticajem na reproduktivno zdravlje, naročito kod muškaraca, budući da se fertilitet sve češće razmatra u sklopu metaboličkog sindroma i endokrinoloških poremećaja.

Cilj: Eksperimentalne studije na animalnim modelima pokazale su da GLP-1 signalizacija može uticati na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu osovinu, spermatogenezu i funkciju Leydigovih ćelija. Uočeno je da semaglutid, posredno smanjenjem insulinske rezistencije i tjelesne mase, poboljšava hormonalni profil i kvalitet sperme u modelima gojaznosti. Kod ljudi, podaci su i dalje ograničeni. Manje kliničke studije sugerisu da terapija semaglutidom može dovesti do poboljšanja parametara spermatogeneze i serumskog testosterona kod pacijenata sa gojaznošću, ali bez jasnih dokaza o direktnom uticaju na fertilitet.

Razrada: Prikazujemo slučaj 36-godišnjeg pacijenta sa BMI 34 kg/m² i loše regulisanim dijabetesom tipa 2, koji se javio zbog subfertiliteta. Nalaz je pokazao snižen testosteron i oligoastenozoospermiju. Nakon uvođenja semaglutida, pacijent je u šest mjeseci izgubio 12 kg, postigao poboljšanje glikoregulacije i porast serumskog testosterona. Kontrolni spermogram pokazao je značajno poboljšanje koncentracije i pokretljivosti spermatozoida. U daljem toku, partnerka pacijenta spontano je ostvarila trudnoću, koja je uredno završena porođajem zdravog djeteta.

Zaključak: Aktuelne smjernice ne daju specifične preporuke za GLP-1RA kod muškaraca koji planiraju potomstvo, ali naglašavaju značaj holističkog pristupa pacijentima sa metaboličkim poremećajima. Kliničko iskustvo, uključujući prikazani slučaj, ukazuje da semaglutid može direktno poboljšati fertilni potencijal i omogućiti ostvarenje potomstva. Potrebna su dalja prospektivna istraživanja koja bi razjasnila mehanizme i dugoročne efekte semaglutida na muški fertilitet.

LOKALNA HIPOTIREOZA - PATOFIZIOLOŠKI I POPULACIJSKI ZNAČAJ POLIMORFIZMA DEJODINAZA

Dušan Biuković

Centar za štitnu žlijezdu, Banja Luka

SAŽETAK

Dejodinaze predstavljaju ključne enzime u perifernoj regulaciji aktivnosti tireoidnih hormona, katalizujući konverziju tiroksina (T4) u biološki aktivni trijodtironin (T3) ili njegovu inaktivaciju. Tri dejodinaze (DIO1, DIO2, DIO3) imaju specifičnu tkivnu distribuciju i funkcionalnu ulogu. Genetski polimorfizmi u genima koji kodiraju ove enzime mogu značajno uticati na lokalnu i sistemsku homeostazu tireoidnih hormona, sa potencijalnim kliničkim implikacijama u kontekstu metaboličkih poremećaja, autoimunih bolesti i neuropsihijatrijskih stanja. Velika učestalost genskih polimorfizma ovih enzima (19-32%) dovodi do specifičnih kliničkih izazova ali je imala i značajan uticaj na razvoj određene grupe stanovništva.

Cilj ovog rada je da se sistematski analiziraju poznati polimorfizmi dejodinaza, sa fokusom na njihove funkcionalne konsekvence, učestalost u populaciji, te potencijalnu povezanost sa kliničkim fenotipovima i terapijskim odgovorom na levotiroksin.

Najistraženiji polimorfizam DIO2 gena, Thr92Ala (rs225014), pokazuje smanjenu katalitičku efikasnost i povezan je sa alteracijama u neurokognitivnim funkcijama, insulinskom rezistencijom i slabim odgovorom na monoterapiju levotiroksinom. Polimorfizmi DIO1 (npr. rs2235544) utiču na serumsku koncentraciju rT3 i T3, dok varijante DIO3 mogu modulirati fetalni razvoj i neurogenezu. Interakcije između genetskih varijanti dejodinaza i drugih polimorfizama u osovini HPT (hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda) dodatno komplikuju fenotipsku ekspresiju i zahtijevaju integrativni pristup u istraživanju.

Polimorfizmi dejodinaza predstavljaju važan faktor individualne varijabilnosti u metabolizmu tireoidnih hormona. Njihova identifikacija i funkcionalna karakterizacija mogu unaprijediti personalizovanu endokrinološku praksu, posebno u terapiji hipotireoze i razumijevanju kompleksnih endokrinopatija.

PERIMENOPAUA SA REDOVNIM MENSTRUALNIM CIKLUSIMA - DIJAGNOSTIČKA ZAMKA I TERAPIJSKA PRILIKA

Marko Semiz

ZU SC "Poliklinika Semiz", Prijedor

SAŽETAK

Uvod: Perimenopauza se često ne prepoznaje kod žena sa redovnim menstrualnim ciklusima, iako hormonske fluktuacije mogu uzrokovati izražene somatske i psihološke tegobe. Skraćivanje ciklusa, pogoršanje PMS-a, nesanica, promjene raspoloženja i gastrointestinalne smetnje mogu biti rani znakovi hormonske tranzicije, koji se često pogrešno tumače kao izolovani poremećaji.

Prikaz slučaja: Pacijentica, 42 godine, sa urednim menstrualnim ciklusima tokom života (28/5), unazad dvije godine primjećuje skraćivanje ciklusa sa 28 na 21 dan. Istovremeno razvija niz simptoma: izražena nadutost sa mučninom, promjena čula ukusa, nesanica, migrene, parestezije u šakama, palpitacije uz povremene skokove krvnog pritiska, promjene raspoloženja, crvenilo lica, suhoća usta, dispareunija i vaginalna suhoća. Zbog polivelentnih tegoba je bila pod kontinuiranim multidisciplinarnim nadzorom koji je uključivao neuropsihijatra, internistu i gastroenterologa. U okviru farmakoterapije anksiozno-depresivnog poremećaja, primjenjivani su benzodiazepini i selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) escitalopram. Za kontrolu migrenoznih cefalalgija ordiniran je Nomigren (kombinovani preparat sa analgetskim i vazokonstriktivnim komponentama). Palpitacije i oscilacije krvnog pritiska su shvaćene kao povezane sa anksioznošću i migrenom, te tretirane beta-blokatorima. Zbog simptoma sugestivnih za funkcionalnu dispepsiju i moguću egzokrinu insuficijenciju pankreasa, uvedena je terapija pankreatinom i inhibitorom protonске pumpe. Uprkos dugotrajnoj i multidisciplinarno vođenoj terapiji, pacijentkinja i dalje iskazuje perzistentne simptome. Posljednja dva mjeseca dolazi do izostanka menstrualnog ciklusa te se prvi put javlja na endokrinološki pregled gdje je učinjena hormonsku evaluacija: FSH 46,7 mIU/mL, LH 33,2 mIU/mL, estradiol 40,4 pg/mL - nalaz koji potvrđuje perimenopauzalni status. Ordinirana je terapija transdermalnim estradiolom (3,06 mg dnevno) uz cikličnu primjenu mikronizovanog progesterona, nakon čega se uspostavlja uredan ciklus i dolazi do značajnog subjektivnog poboljšanja nakon dva ciklusa terapije.

Diskusija: Skraćivanje ciklusa na ≤ 21 dan predstavlja rani znak perimenopauze uslijed pomjene u hormonskoj regulaciji. Redovni ciklusi ne isključuju anovulatorne epizode i hormonsku disfunkciju. Somatski i psihološki simptomi često se pogrešno pripisuju izolovanim poremećajima, dok su zapravo dio šireg perimenopauzalnog spektra. Transdermalni estradiol i mikronizovani progesteron nude efikasan i metabolički povoljan tretman, uz značajno poboljšanje kvaliteta života.

Zaključak: Ovaj slučaj pokazuje da perimenopauza može biti prisutna i kod žena sa redovnim ciklusima, te da skraćivanje ciklusa i sistemski simptomi predstavljaju ključne dijagnostičke signale. Rana identifikacija hormonske tranzicije omogućava ciljanu terapiju i izbjegavanje nepotrebnih dijagnostičkih lutanja.



POSTER PREZENTACIJE

INSULINOM KOD BOLESNICE SA SISTEMSKOM SKLEROZOM- PRIKAZ SLUČAJA

Lana Međedović¹, Nevena Bodiroga¹, Marina Vukčević¹, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}

¹ Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

² Medicinski fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Uvod: Insulinomi su pankreasni neuroendokrini tumori, koje karakteriše sindrom hipersekrecije insulina uz razvoj hipoglikemije. Učestalost pojave tumora je 3-10 slučajeva na milion stanovnika.

Cilj rada: prikaz dijagnostifikovanja insulinoma kod bolesnice sa sistemskom sklerozom a kod koje je prethodno isključena pseudohipoglikemija.

Prikaz slučaja: U ovom prikazu radi se o bolesnici starosti 41 godinu koja je hospitalizovana na odjeljenje reumatologije UKC RS. Razlog hospitalizacije su bile zategnutost kože šaka, ulceracije na jagodicama šaka i Rayunadov fenomen koji traje duži niz godina te učestale hipoglikemije.

U laboratorijskim nalazima su utvrđene snižene vrijednosti glukoze u krvi (1.4...1.7 mmol/l), normalne vrijednosti insulina (18.2 µU/l) i C peptida (4.8 ng/ml), HgbA1c 4.9% i u nalazima imunoserologije ANA i anti-Scl-70 visoko pozitivni. Difuzijski kapacitet pluća za CO je bio normalan, HRCT grudnog koša i RTG EGD uredni nalazi, EHO srca: EF 65%. Kapilaroskopijom se opisani pojedinačni megakapilari i polja bez kapilara.

Kod bolesnice je prvo postavljena dijagnoza sistemske skleroze sa zahvatanjem kože. U terapiju je uključen Metotrexat u dozi od 12.5 mg jednom sedmično. Nakon postavljene dijagnoze sistemske skleroze uz tipične znakove hipoglikemije i urednih vrijednosti glukoze iz arterijske krvi isključeno je postojanje pseudohipoglikemije. U dogovoru sa endokrinologom postavljena je sumnja na insulinom te je bolesnica upućena u Klinički centar Srbije radi dalje dijagnostike. Tokom hospitalizacije u KC Srbije uradi se MSCT abdomena i transezofagealni EHO pankreasa i postavi se sumnja na NET na anteriornoj konturi tijela pankreasa dijametra 23x10 mm. Potom je bolesnica premještena u Kliniku za digestivnu hirurgiju gdje je urađena enukleacija tijela pankreasa. Histopatološkim pregledom je potvrđeno da se radi o dobro diferentovanom neuroendokrinom tumoru.

Zaključak: Kod bolesnika sa sistemskim oboljenjima potrebno je prvo isključiti komplikacije vezane za osnovnu bolest a potom proširiti spektar dijagnostičkih procedura u pravcu drugih udruženih oboljenja.

UTICAJ ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE I STATINA NA LIPIDNI PROFIL HIV POZITIVNIH PACIJENTA-PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA

Ljiljana Pašić¹, Maja Milinković-Đukić¹, Borko Pavlica¹, Milica Grujić¹, Antonija Verhaz^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}

¹: Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za infektivne bolesti, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

²: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

SAŽETAK

Uvod: Kombinovana antiretrovirusna terapija (ART) značajno je produžila životni vijek osoba koje žive sa HIV-om. Intereakcija HIV infekcije, ART, životnog stila, genetskih predispozicija istovremeno doprinosi pojavi metaboličkih poremećaja kao što su dislipidemija, insulinska rezistencija i centralna gojaznost. Razumevanje odnosa između HIV infekcije, ART terapije i metaboličkog sindroma ključno je za optimalno upravljanje zdravljem pacijenata.

Materijal, metode i cilj rada: Cilj rada bio je analizirati uticaj različitih ART režima i primene statina na lipidni profil kod pet pacijenata sa izraženim metaboličkim poremećajima. Prikazani su podaci o trajanju HIV infekcije, terapiji, lipidnim parametrima, komorbiditetima i efektima statina.

Rezultati: Prvu grupu čine tri muškarca, prosječne dobi 59,7 godina i trajanja HIV infekcije 19 godina. Svi su bili na ART terapiji (AZT/3TC+LP/r+TDF/FTC, TDF/FTC + EFV, potom switch TDF/FTC + RIL, DOR + TDF/FTC), uz komorbiditete poput lipodistrofije, dijabetesa i kardiomiopatije. Prije uvođenja statina i promjene ART-a: HDL 1,27 mmol/L, TG 2,2 mmol/L, holesterol 6,2 mmol/L. Nakon terapije statinima i/ili promjene ART-a, došlo je do smanjenja TG i ukupnog holesterola, dok je HDL ostao stabilan. SCORE2 rizik bio je umjeren do visok. Drugu grupu čine dvije žene, prosječne dobi 51,5 godina. Komorbiditeti uključuju hipertenziju, bubrežnu slabost, osteoporozu, gojaznost, lipodistrofija. SCORE2 rizik bio je umjeren. Terapija je uključivala TDF/ECT+EFV, AZT/3TC+LP/r+TDF/FTC, potom RIL/TDF/FTC i FTC/TAF + EVG. Nakon korekcije ART promjene u lipidnim parametrima bile su minimalne, osim kod jedne pacijentkinje sa poboljšanjem nakon uvođenja statina, druga pacijentica je odbila primjenu statina.

Zaključak: Ovi podaci ukazuju na potrebu za redovnim praćenjem metaboličkih parametara kod HIV+ pacijenata, te individualizaciju terapije uz primjenu statina i optimizaciju ART režima u cilju redukcije ukupnog kardiovaskularnog rizika. Upotreba statina ima ključnu ulogu u kontroli dislipidemije kod HIV pozitivnih osoba. Promjena ART režima, naročito uvođenje doravirina, može povoljno uticati na lipidni profil i smanjiti potrebu za dodatnom terapijom.

SUBAKUTNI TIREOIDITIS (DE QUERVAINOV TIREOIDITIS) : UZROČNICI, TIPOVI, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA

Ljubinka Cvijetić¹, N. Savić²

¹ Zdravstvena ustanova „ Avala “ , specijalistički centar, Trn, Laktaši, Bosna i Hercegovina

² JZU „ dr Mladen Stojanović “ , Prijedor, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Prikaz slučaja: Pacijentkinja (1991.) dvadesetak dana prije dolaska kod nas imala tegobe u vidu peckanja u grlu, slabosti, otežanog gutanja, bolova u predjelu vrata, povišenu tjelesnu temperaturu do 38,4C, lupanje srca, osjećaj topline, drhtavicu. Pregledana od strane specijaliste ORL tri dana prije dolaska kod nas. Od terapije uzimala Brufen tbl. 400 mg kod povišene temperature. U sklopu dijagnostičke obrade urađena krvna slika, biohemijske analize, hormoni štitaste žlezde. Na pregledu navodi da su bolovi u grlu i predjelu vrata manji. Vrat palpatorno blago bolno osjetljiv. UZV štitaste žlezde: Tiroideja uobičajenog položaja, veličine DR 19x27x35 istmus 5 LR 16x17x32, hipoeogene ehostrukture. CD signalizacija žlezde je smanjena. U lab. nalazima Le 11,04 SE 95/120 CRP 56,2 GGT 98 AST 17 ALT 31 TSH 0,006 T3 2,66 T4 335,10 Anti TPO At 0,6 Anti Tg At 2,1 TSH rec. At 1,86 . Uključen Pronizon tbl. 15 mg u opadajućoj dozi uz gastroprotekciju. Na kontrolnom pregledu za mjesec dana bez bolova u grlu i predjelu vrata negira lupanje srca, u lab. nalazima Le 6,5 SE 6 CRP 0,6 GGT 57 TSH 6,50 FT4 6,50. Isključeni kortikosteroidi i uključen l-tiroksin u maloj dozi (25 mcg), zakazan kontrolni pregled za 1 mjesec.

Zaključak: Ovaj slučaj ukazuje na bitnost da kod pacijenata sa bolom u grlu i predjelu vrata, karakterističnom biohemijskom laboratorijom, tireotoksikozom na vrijeme prepoznamo i adekvatno liječimo subakutni tireoiditis.

MULTIDISCIPLINARNI TIM U BARIJATRIJSKOJ HIRURGIJI – ZNAČAJ I ULOGA PULMOLOGA

Maja Latinčić¹, Danijela Petrić¹, Ivona Risović^{1,2}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

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

SAŽETAK

Uvod: Barijatrijska hirurgija je najefikasnija metoda liječenja gubitka težine kod pacijenata sa morbidnom gojaznošću. Pacijenti koji ispunjavaju kriterije za barijatrijsku hirurgiju moraju proći opsežan proces preoperativne procjene. Ovaj proces je najbolje provesti sa multidisciplinarnim timom stručnjaka, uključujući barijatrijskog hirurga, kardiologa, pulmologa, endokrinologa i anesteziologa, te psihijatra, psihologa, nutricionistu i edukovanu medicinsku sestru.

Cilj rada: Analiza dostupne literature vezano za ulogu pulmologa u multidisciplinarnom pristupu u barijatrijskoj hirurgiji.

Razrada: Respiratorna oboljenja i poremećaji plućne funkcije su česti kod gojaznih osoba. Stanja poput neliječene i neprepoznate opstruktivne apneje u spavanju (OSA), hipoventilacionog sindroma gojaznih osoba, astme, plućne hipertenzije te tromboembolijskih oboljenja, povećavaju rizik od uvođenja pacijenta u opštu anesteziju i postoperativnih komplikacija. Ova oboljenja je potrebno identifikovati i liječiti prije barijatrijske hirurgije. Preoperativna obrada uključuje anamnezu, fizikalni pregled te odgovarajuće dijagnostičke testove. Prema važećim preporukama svi ovi pacijenti treba da preoperativno urade ispitivanje prisustva poremećaja disanja tokom spavanja u vidu specifičnih upitnika te polisomnografije/ respiratorne poligrafije. Ukoliko se dijagnostikuje umjerena/ teška OSA, kontinuirani pozitivni pritisak (CPAP) predstavlja terapiju izbora i potrebno ga je uvesti u terapiju prije operativnog zahvata kako bi se smanjio rizik od perioperativnih komplikacija. Ostale pretrage koje mogu biti od značaja su: rentgenogram pluća i srca, testovi plućne funkcije, analiza gasova u krvi, procjena rizika od tromboembolijskih oboljenja te kardiopulmonalni testovi opterećenja.

Zaključak: Preoperativna plućna procjena u barijatrijskoj hirurgiji je važan dio preoperativne obrade i ima za cilj identifikaciju onih pacijenata koji imaju visok rizik od razvoja postoperativnih plućnih komplikacija. Zbog toga je neophodan individualni pristup svakom pacijentu u cilju pravovremenog i adekvatnog zbrinjavanja respiratornih oboljenja i poremećaja plućne funkcije.

BACK PAIN IN DIABETES MELLITUS: DON'T MISS THE SPONDYLODISCITIS

Ognjen Milanović¹, Milan Mirković¹, Marijana Berović¹, Andrijana Milankov^{1,2}

¹ Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

² University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad, Serbia

ABSTRACT

Introduction. Spondylodiscitis, an infection of the intervertebral disc and adjacent vertebrae, is rare but can cause severe morbidity. Diabetes mellitus (DM) is a known risk factor due to immunosuppression and impaired microcirculation. Back pain is a common complaint in diabetic patients, but infections like spondylodiscitis are often overlooked. Early diagnosis is crucial to prevent complications.

Aim. To illustrate the diagnostic challenges of spondylodiscitis in diabetic patients and emphasize the importance of early MRI and targeted antibiotic therapy to prevent complications.

Case report. A 65-year-old female with a 10-year history of type 2 DM was admitted for hyperglycemic hyperosmolar state and *E. coli* urosepsis. She reported lower back pain for a month. On examination, she had tenderness over the lumbar spine without neurological deficits. Blood tests showed elevated CRP (206.7 mg/L) and PCT (0.26 ng/mL). Whole-body CT scan was inconclusive. MRI of the lumbar spine revealed spondylodiscitis at L4-S1 with adjacent soft tissue edema. Given the absence of indications for surgical treatment, she was started on empirical triple antibiotic therapy (vancomycin, ceftriaxone and metronidazole), which was later adjusted based on sensitivity results. In the further course of treatment, during the 6 weeks period, patient showed clinical and laboratory improvement.

Conclusion. Spondylodiscitis should be considered in diabetic patients presenting with persistent back pain, particularly following urosepsis. Early use of MRI and prompt antibiotic therapy can prevent complications and surgical interventions. This case underscores the importance of vigilance in managing infections in diabetic patients.

HIPONARIJEMIJA U URGENTNOM CENTRU: KLINIČKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI I ISHOD LIJEČENJA

Nataša Dodik, Sonja Kovačević, Darjana Marjanović, Marija Mičić

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

SAŽETAK

Uvod: Hiponatrijemija se definiše kao stanje u kojem je koncentracija natrijuma u serumu manja od 135 mmol/l. Predstavlja čest elektrolitni poremećaj kod pacijenata u Urgentnom centru i može ukazivati na ozbiljna osnovna oboljenja u pozadini. Različiti stepeni hiponatrijemije i raznolikost kliničke slike zahtjevaju pravovremeno prepoznavanje i adekvatan terapijski pristup kako bi se smanjio rizik od komplikacija, naročito teških neuroloških poremećaja i mortaliteta.

Metodologija: Retrospektivna opservaciona, deskriptivno-analitička studija obuhvatila je 94 pacijenta sa hiponatrijemijom ($\text{Na}^+ < 135$ mmol/L) koji su pregledani u Urgentnom centru Univerzitetskog kliničkog centra RS u periodu od januara do jula 2025. godine. Prikupljeni su podaci o godinama starosti, polu, dužini hospitalizacije, vrijednostima natrijuma, simptomima (neurološki ili nespecifični), vitalnim parametrima, prisustvu hipervolemije ili dehidratacije, komorbiditetima, terapiji (hipertoni rastvori i diuretici) i ishodu liječenja (preživljavanje ili smrt).

Rezultati: Najčešći komorbiditeti odnosno potencijalni uzroci bili su endokrinološke bolesti (npr. hipotireoza, dijabetes ili SIADH), hronična bubrežna insuficijencija, srčana insuficijencija, kao i maligniteti i ciroza jetre. Neurološki simptomi su zabilježeni kod 20 pacijenata (21%), nespecifični simptomi kod 70 (74%), dok za 4 pacijenta (5%) podaci nisu bili dostupni. Terapija hipertoničnim rastvorima i/ili diureticima primjenjivana je u skladu sa stepenom hiponatrijemije i kliničkom slikom. Teža klinička slika i prisustvo više komorbiditeta bili su u korelaciji sa nepovoljnim ishodom. Od ukupno 94 pacijenta, 32 (34%) su preminula tokom hospitalizacije.

Zaključak: Hiponatrijemija u Urgentnom centru zahtjeva sistematsku kliničku procjenu zbog raznovolikih uzroka, često je povezana sa značajnim komorbiditetima i može imati visok mortalitet. Neurološki simptomi i prisustvo endokrinoloških i bubrežnih oboljenja identifikovani su kao faktori rizika za lošiji ishod. Rezultati ukazuju na potrebu za ranim prepoznavanjem težine poremećaja i standardizovanim protokolima liječenja u urgentnim uslovima, kako bi se spriječile komplikacije, smanjio mortalitet i dužina hospitalizacije, a samim tim i troškovi liječenja.



ODABRANI
NAUČNI RADOVI
U CJELOSTI

POVEZANOST NIVOVA ADIPONEKTINA SA INDEKSOM TJELESNE MASE, INSULINSKOM REZISTENCIJOM I HIPERANDROGENIZMOM U SINDROMU POLICISTIČNIH JAJNIKA

Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Gabrijele Malešević^{1,2}, Milena Brkić², Daliborka Tadić^{2,3}, Snježana Popović-Pejičić², Aleksandra Marković^{1,2}, Đuro Macut^{3,4}

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za unutrašnje bolesti, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ²Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ³Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog Kliničkog centra, Beograd, Srbija; ⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

¹University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³Clinic for Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, University Clinical Center, Belgrade, Serbia; ⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Uvod: Niski nivoi adiponektina kod sindroma policističnih jajnika (PCOS) uglavnom se pripisuju gojaznosti koja je česta među ovim pacijentkinjama. Pored toga, dokazi takođe ukazuju na to da nizak adiponektin kod PCOS može biti povezan sa viškom androgena kod ovih žena.

Cilj ove studije bio da se ispita povezanost nivoa adiponektina sa tjelesnom masom i nivoom androgena kod žena sa PCOS.

Materijal i metode: Ukupno je regrutovano 60 žena sa PCOS koje su ispunjavale Rotterdamske dijagnostičke kriterijume iz 2003. godine i 60 kontrolnih žena bez PCOS, usklađenih po starosti i indeksu telesne mase. Odredili smo antropometrijske parametre, metaboličke i endokrine indikatore, serumski adiponektin i inflamatorne markere i statistički analizirali rezultate.

Rezultati: Žene sa PCOS imale su značajno niži nivo adiponektina ($p < 0.01$) u poređenju sa zdravim ženama. Nivo adiponektina je bio u inverznoj korelaciji sa indeksom telesne mase (ITM), obimom struka (OB), masom telesne masti, trigliceridima, procenom modela homeostaze HOMA IR, AUC insulina, AUC glukoze, ukupnim testosteronom, dehidroepiandrosteron sulfatom (DHEAS) i indeksom slobodnih androgena (FAI), a pozitivno je korelirao sa globulinom koji vezuje polne hormone (SHBG) i holesterolom lipoproteina visoke gustine (HDL) u grupi sa PCOS. U multivarijantnoj logističkoj regresiji, ITM i FAI su bili značajne nezavisne determinante graničnog nivoa adiponektina od 7.7 mg/mL.

Zaključak: Naši rezultati potvrđuju da se koncentracije adiponektina mijenjaju u skladu sa varijacijama ITM kod žena sa PCOS. Oni takođe ukazuju na ulogu viška androgena u gojaznosti i disfunkciji masnog tkiva kod žena sa PCOS.

Keywords: body mass, adiponectin, androgens, PCOS

THE ASSOCIATION OF ADIPONECTIN LEVELS WITH BODY MASS INDEX, INSULIN RESISTANCE AND HYPERANDROGENISM IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

Introduction: Low adiponectin levels in polycystic ovary syndrome (PCOS) are mainly attributed to obesity, which is common among these patients. In addition, evidence also suggests that low adiponectin in PCOS may be associated with androgen excess in these women.

The aim of this study was to investigate the association of adiponectin levels with body mass and androgen levels in women with PCOS.

Materials and methods: A total of 60 women with PCOS who fulfilled the Rotterdam diagnostic criteria from 2003 and 60 control women without PCOS, matched by age and body mass index, were recruited. We determined anthropometric parameters, metabolic and endocrine indicators, serum adiponectin and inflammatory markers and statistically analyzed the results.

Results: Women with PCOS had significantly lower levels of adiponectin ($p < 0.01$) compared to healthy women. Adiponectin level was inversely correlated with body mass index (BMI), waist circumference (WB), body fat mass, triglycerides, homeostasis model assessment HOMA IR, insulin AUC, glucose AUC, total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and free androgen index (FAI), and positively correlated with sex hormone-binding globulin (SHBG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) in the PCOS group. In multivariate logistic regression, BMI and FAI were significant independent determinants of the adiponectin cut-off level of 7.7mg/mL.

Conclusion: Our results confirm that adiponectin concentrations change according to BMI variations in women with PCOS. They also suggest a role for androgen excess in obesity and adipose tissue dysfunction in women with PCOS.

UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najrasprostranjenija endokrina bolest koja pogađa 6-20% žena tokom reproduktivnog perioda (1). Hiperandrogenizam i insulinska rezistencija (IR) igraju ključne etiopatogenetske uloge u PCOS-u, što posljedično dovodi do menstrualnih nepravilnosti, anovulacije i metaboličkih abnormalnosti (2, 3). Gojaznost je prisutna kod polovine žena sa PCOS-om i karakteriše je centralna distribucija masti, što je klinički prediktor metaboličkih abnormalnosti otkrivenih u ranim fazama sindroma (1). Novi dokazi ukazuju na to da hiperandrogenizam može izazvati širenje adipocita, kao što je primećeno kod žena sa PCOS-om (4). Takođe, veći procenat telesne masti i višak androgena povezani su sa insulinskom rezistencijom (5). Nedavne studije koje se fokusiraju na fenotipove PCOS-a potvrdile su da čak i blaže oblike sindroma karakteriše IR (6).

Adiponektin je protein specifičan za masno tkivo koji je smanjen kod gojaznosti (7). Smanjenje plazma adiponektina i povećanje receptora adiponektina u masnom tkivu javljaju se sa razvojem insulinske rezistencije kod PCOS-a (8). Specifična uloga adiponektina kod PCOS nije jasna: možda ima insulin-senzibilizirajuće dejstvo ili može biti regulisan insulinom i služiti kao marker insulinske rezistencije (9). Štaviše, novi podaci ukazuju na to da disfunkcija masnog tkiva izaziva hroničnu upalu niskog stepena koja može biti uključena u razvoj metaboličkih i reproduktivnih disfunkcija PCOS (10).

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno kao studija slučaja-kontrole u Univerzitetskom Kliničkom centru Republike Srpske Banja Luka od 2018-2019 godine.

Studijsku grupu (Grupa 1) je činilo 60 žena reproduktivne dobi starosti od 17 do 40 godina u kojih smo postavili dijagnozu PCOS-a prema Rotterdamskim kriterijima: 30 negojaznih sa ITM<25 kg/m² i 30 prekomjerno uhranjenih/gojaznih sa ITM>25 kg/m².

Kontrolnu grupu (Grupa 2) je činilo 60 zdravih žena reproduktivne dobi starosti od 17 do 40 godina, sa normalnim menstrualnim ciklusima, slične starosti i tjelesne mase sa studijskom grupom: 30 negojaznih sa ITM<25 kg/m² i 30 prekomjerno uhranjenih/gojaznih sa ITM>25 kg/m².

U studiju je uključeno šezdeset žena sa sindromom policističnih jajnika [30 negojaznih i 30 sa prekomjernom težinom/gojaznošću, prosječne starosti 25.33 ± 5.0 godina (raspon 18-40), ITM 26.13 ± 5.47 kg/m²] i 60 zdravih kontrolnih žena, u skladu sa starošću i ITM [30 negojaznih i 30 sa prekomjernom težinom/gojaznošću, prosječne starosti 27.07 ± 5.04 godina, ITM 25.17 ± 5.18 kg/m²]. Učesnice su regrutovane tokom perioda od 12 meseci iz ambulantne endokrinološke klinike, zbog neredovnih menstrualnih ciklusa, problema sa neplodnošću, hirsutizma ili akni. Sindrom policističnih jajnika je dijagnostikovao prema revidiranim kriterijumima Roterdamske konsenzusne konferencije (11) kada su bila prisutna najmanje dva od sledećih obeležja: umerena oligo/amenoreja (manje od osam menstrualnih ciklusa godišnje), prisustvo kliničkog hiperandrogenizma (hirsutizam) i/ili biohemijske hiperandrogenemije i ultrazvučna potvrda postojanja policističnih jajnika. Hirsutizam je definisan kao Ferriman-Gallwey (F-G) skor ≥8 (12). Biohemijska hiperandrogenemija je definisana kao ukupni testosteron >2,0 nmol/L i/ili FAI ≥6 (13).

Sve žene u kontrolnoj grupi imale su redovne menstrualne cikluse, bez znakova kliničkog ili biohemijskog hiperandrogenizma i sa normalnom morfologijom jajnika na ultrazvuku. Žene sa disfunkcijom štitne žlezde, hiperprolaktinemijom, Kušingovim sindromom, neklasičnom kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (NCAH) i tumorima koji luče androgene isključene su odgovarajućim testovima. Žene sa poznatim dijabetesom, hepatičnim, bubrežnim i kardiovaskularnim poremećajima, istorijom zloupotrebe alkohola ili droga i medicinskom istorijom raka dojke i materice isključene su iz studije. Nijedna od ispitanica nije primala oralne kontraceptive, glukokortikoide, antiandrogene i druge hormonske agense za koje se zna da utiču na reproduktivne ili metaboličke funkcije u roku od tri meseca prije uključivanja u studiju. Studiju je odobrio Institucionalni etički komitet i sve ispitane žene su dale pisani informisani pristanak pre studije.

Dizajn studije

Da bi se procijenio uticaj ITM, i PCOS i kontrolna grupa su podeljene u dve podgrupe: negojazne i gojazne/sa prekomjernom težinom. Sve ispitanice su klasifikovane u jednu od četiri grupe:

- Grupa 1 - negojazne PCOS (ITM ≤25 kg/m²)
- Grupa 2 - gojazne ili sa prekomjernom težinom PCOS (ITM>25 kg/m²)
- Grupa 3 - negojazne kontrolne grupe (ITM≤25 kg/m²)
- Grupa 4 - gojazne ili sa prekomjernom težinom kontrolne grupe (ITM>25 kg/m²).

Antropometrijske i biohemijske karakteristike ispitanica

Kod svih ispitanica su određeni ITM i obim struka. ITM (kg/m^2) je izračunat kao odnos telesne težine (kg) i telesne visine (m) na kvadrat. Obim struka (OS) je meren na sredini između donje ivice grudnog koša i ilijačnog grebena pomoću fleksibilne centimetarske trake. Sastav tela je procenjen korišćenjem analize bioelektrične impedanse (InBody 370, Biospace Co. Ltd., Seul, Južna Koreja). Nakon uključivanja, sve pacijentkinje su takođe podvrgnute transvaginalnoj ultrasonografiji, a stepen hirzutizma je procenjen korišćenjem F-G skora.

Početni uzorci krvi su prikupljeni nakon 12 sati posta tokom rane folikularne faze (između 3. i 7. dana) redovnog menstrualnog ciklusa, ili u bilo kom trenutku ako su imale tešku oligo- ili amenoreju.

Biohemijska merenja su obuhvatala određivanje glukoze (mmol/L), insulina (mIU/L), folikulostimulirajućeg hormona (FSH, IU/L), luteinizujućeg hormona (LH, IU/L), estradiola (E2, pg/mL), prolaktina (PRL, mIU/L), ukupnog testosterona (ng/mL), globulina koji vezuje polne hormone (SHBG, nmol/L), dehidroepiandrosteron sulfata (DHEAS, mg/dL), antimilerovog hormona (AMH, ng/mL) i adiponektina (mg/mL). Indeks slobodnih androgena (FAI) je izračunat korišćenjem formule $100 \times T \text{ (ng/dL)} / 28,84 \times \text{SHBG (nmol/L)}$, gde je $1,00 \text{ ng/dL ukupnog testosterona} = 0,01 \text{ ng/mL ukupnog testosterona}$ (14). Dvočasovni oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) je sproveden, a serumska glukoza i insulin su određeni iz uzoraka krvi prikupljenih na početku (0. minut) i 30, 60, 90 i 120 minuta nakon oralnog unosa 75 g glukoze. Za procjenu IR korišćeni su sljedeći indeksi: HOMA-IR (procena modela homeostaze) indeks izračunat pomoću formule: $[\text{insulin na gladno (mU/l)} \times \text{glukoza na gladno (mmol/l)}] / 22,5$; i kvantitativni indeks provere osetljivosti na insulin QUICKI $[1/(\log [\text{insulin na gladno (mU/l)}] \times \log [\text{glukoza na gladno (mg/dl)}])]$ (15). Površina ispod krive nakon OGTT (AUC) je analizirana pomoću trapezoidne formule za procenu odgovora glukoze i insulina na oralno opterećenje glukozom.

Statistička analiza

Statistička analiza je sprovedena korišćenjem Statističkog paketa za društvene nauke (verzija 21.0, SPSS Inc., Čikago, Illinois). T-testovi i analiza varijanse korišćeni su za poređenje između/između grupa. Korelacije između adiponektina i drugih indikatora analizirane su pomoću Spirmanove korelacione analize. Rezultati su predstavljani kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija (SD). Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Binarna logistička regresiona analiza je sprovedena kako bi se analizirali faktori povezani sa PCOS. Univarijantna logistička regresiona analiza je sprovedena za sve varijable koje su bile značajno povezane sa PCOS. Svi faktori značajno povezani sa PCOS u univarijantnim logističkim regresionim analizama ušli su u multivarijantnu logističku regresionu analizu. Da bi se identifikovali faktori koji su korelirali sa koncentracijom adiponektina, kod naših žena sa PCOS, generisane su ROC krive (recirculator operating characteristics - ROC) za svaku kontinuiranu varijablu za koju je dokazano da je značajno povezana sa PCOS. Površine ispod krivih (AUC) su date sa 95% CI. Značaj dobijenih graničnih vrednosti povezanih sa koncentracijom adiponektina testiran je izvođenjem univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresione analize.

REZULTATI

Kliničke karakteristike žena sa PCOS i kontrolne grupe

Kliničke i biohemijske karakteristike za cijelu grupu žena sa PCOS i kontrolnu grupu prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Klinički i biohemijski parametri kod žena sa PCOS i kontrola

Parametri	PCOS (n=60)	Kontrolna grupa (n=60)	p
Starost (godine)	25.33 ± 5.00	27.07 ± 5.04	0.061
ITM (kg/m ²)	26.13 ± 5.47	25.17 ± 5.18	0.325
OS (cm)	83.32 ± 14.04	80.42 ± 11.45	0.217
Masa tjelesne masti, (%)	32.44 ± 9.64	31.89 ± 8.03	0.733
F-G skor	15.62±5.86	5.10±2.47	<0.01
Glukoza našte (mmol/l)	4.86 ± 0.51	4.96 ± 0.40	0.220
Insulin našte(μIU/ml)	12.29 ± 4.75	10.52 ± 5.79	0.070
HOMA-IR	2.67 ± 1.10	2.31 ± 1.3*	0.021
QUICKI	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.047
AUC _{glucose}	13.78 ± 2.82	12.23 ± 2.42	<0.01
AUC _{insulin}	171.67 ± 97.04	109.10 ± 55.44	<0.01
Adiponektin (μg/ml)	8.91 ± 3.89	10.83 ± 5.17	0.023
FSH (mIU/ml)	6.53 ± 1.98	7.57 ± 2.62	0.015
LH (mIU/ml)	7.63 ± 4.49	5.60 ± 3.48	<0.01
Estradiol (pg/ml)	65.85 ± 47.51	45.37 ± 16.19	<0.01
Ukupni testosteron (ng/ml)	0.61 ± 0.22	0.27 ± 0.09	<0.01
SHBG (nmol/l)	45.02 ± 25.08	70.35 ± 34.08	<0.01
FAI	6.24 ± 4.74	1.71 ± 1.27	<0.01
DHEAS (mcg/dl)	360.40 ± 133.33	208.65 ± 82.99	<0.01
AMH (ng/ml)	7.71 ± 4.71	3.69 ± 1.81	<0.01

ITM: indeks tjelesne mase; **OS** obim struka; **HOMA-IR**, procena modela homeostaze – indeks insulinske rezistencije; **QUICKI**, indeks kvantitativne provere osetljivosti na insulin; **AUCinsulin**, površina ispod krive insulina, **AUCglukoza**, površina ispod krive glukoze. **LH**, luteinizirajući hormon; **FSH**, folikulostimulišući hormon; **SHBG**, globulin koji vezuje polne hormone; **FAI**, indeks slobodnih androgena; **DHEAS**: dehidroepiandrosteron sulfat; **AMH**:

Antimilerov hormon; Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± SD.

*HOMA je logaritamski transformisan

Ispitivana i kontrolna grupa su bile ujednačene po starosti i antropometrijskim indeksima. Glukoza i insulin našte nisu se razlikovali između grupa. HOMA-IR i AUC insulina bili su značajno viši, a QUICKI indeks je bio značajno niži u PCOS grupi. Uočili smo značajno niži plazma adiponektin kod žena sa PCOS nego kod kontrolnih žena. Među podgrupama ITM, adiponektin je bio najniži u grupi sa gojaznim/prekomernom težinom PCOS. Postojala je statistički značajna razlika između gojaznih/prekomerno težinih PCOS u odnosu na kontrolnu grupu sa gojaznim/prekomernom težinom ($7,11 \pm 2,96$ u odnosu na $9,82 \pm 4,25$ mg/L; $p < 0,01$) i gojaznih/prekomerno težinih PCOS u odnosu na kontrolnu grupu bez gojaznosti ($7,11 \pm 2,96$ u odnosu na $11,83 \pm 5,84$ mg/L; $p < 0,001$).

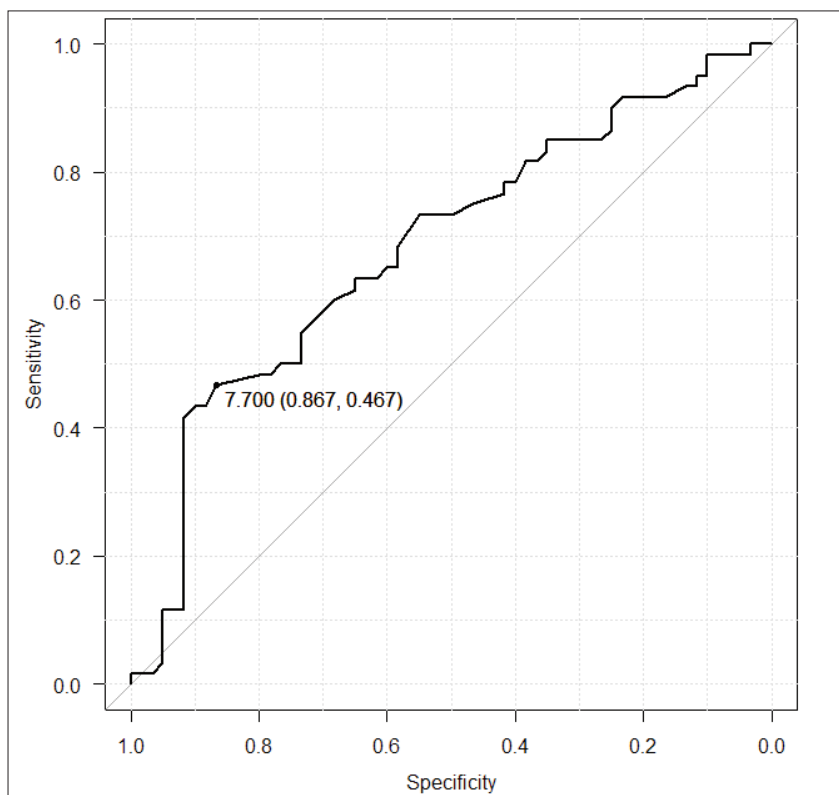
Kao što se i očekivalo, žene sa PCOS imale su značajno viši F-G skor, više nivoe serumskog LH, testosterona, DHEAS, AMH i FAI, i značajno niži nivo SHBG.

Da bi se identifikovale nezavisne varijable koje bi mogle da predvide prisustvo PCOS, sprovedene su univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, ukupni testosteron, SHBG, FAI, DHEAS, AMH, LH, FSH, estradiol, masa tjelesne masti (%), glukoza na gladno, insulin našte, HOMA-IR, QUICKI, AUC insulina i adiponektin bili su značajno povezani sa PCOS. U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi zasnovanoj na 2 modela, značajni prediktori za prisustvo PCOS bili su ukupni testosteron, AMH i glukoza na prazan stomak (Tabela 2).

Tabela 2. Multivarijantna binarna logistična regresiona analiza prediktora PCOS

Parametar		Multivarijantna logistična regresiona analiza	
		OR (CI 95%)	p vrijednost
Model 1	Testosteron	63.309 (6.272-639.064)	<0.001
	SHBG	1.061 (0.048-23.304)	>0.5
	FAI	19.881 (0.886-446.270)	0.06
	DHEAS	3.372 (0.611-18.617)	0.163
	LH	15.121 (0.093-2460)	0.296
	FSH	0.375 (0.066-2.140)	0.270
	Estradiol	0.961 (0.182-5.079)	0.961
	AMH	6.345 (1.140-35.306)	0.035
Model 2	AUC Insulin	/	0.997
	Insulin našte	0.546 (0.061-4.865)	0.588
	HOMA-IR	8.569 (0.936-78.540)	0.057
	Glukoza našte	0.185 (0.058-0.590)	0.004
	QUICKI	1.931 (0.246-15.134)	0.531

Da bi se uporedila prediktivna moć adiponektina za PCOS, nacrtana je ROC kriva (Slika 1) Identifikovana granična vrednost adiponektina kao indikatora PCOS bila je 7,7 µg/ml, što je dalo osetljivost od 46,7% i specifičnost od 86,7%, sa površinom ispod krive od 0,682 (95% CI 0,585-0,779).



Slika 1: (ROC) kriva za adiponektin zasnovana na binarnoj logističkoj regresiji za grupu sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) i kontrolnu grupu.

Korelacije adiponektina sa kliničkim i biohemijskim parametrima u grupi sa PCOS

Utvrdili smo značajnu inverznu korelaciju adiponektina sa ITM ($r = -0,503$, $p < 0,001$), tjelesnom težinom ($r = -0,434$; $p = 0,001$), obimom struka ($r = -0,478$, $p < 0,001$), masom telesne masti (%) ($r = -0,405$; $p = 0,001$), HOMA-IR ($r = -0,547$; $p < 0,001$), AUC glukoze ($r = -0,345$; $p = 0,007$) i AUC insulina ($r = -0,393$; $p = 0,002$) i pozitivnu korelaciju adiponektina sa QUICKI ($r = 0,496$; $p < 0,001$). Adiponektin je imao značajnu negativnu korelaciju sa FAI ($r = -0,425$; $p = 0,001$) i pozitivnu korelaciju sa SHBG ($r = 0,532$; $p < 0,001$).

Analize faktora povezanih sa adiponektinom kod žena sa PCOS

U univarijantnim binarnim logističkim regresionim analizama, telesna težina, ITM, obim struka, masa telesne masti (%), insulin na gladno, HOMA-IR, AUC glukoze, AUC insulina, SHBG i FAI bili su značajno povezani sa adiponektinom. U multivarijantnim analizama zasnovanim na 3 modela, granične vrednosti ITM, HOMA-IR i FAI bile su značajno povezane sa graničnom vrednošću adiponektina od $7,7 \mu\text{g/ml}$ (Tabela 3).

Tabela 3. Multivarijantna binarna logistička regresija sa adiponektinom (granična vrednost 7,7 mg/L) kao izlaznom promenljivom

Parametar	OR	CI 95%	p	X2	R²
Model 1: korišćenje ITM, OS, BFM, HOMA-IR, FAI					
ITM	24.896	1.726-359.106	0.018	29.9 p<0.001	0.524
FAI	6.688	1.082-41.329	0.041		
HOMA-IR	6.664	0.984-45.126	0.052		
Model 2: korišćenje HOMA-IR, SHBG, ITM					
				23.6	
ITM	5.203	1.243-21.782	0.024	p<0.001	0.435
Model 3: korišćenje ITM, OS, QUICKI, AUC _{Insulin} , FAI					
FAI	5.65	1.012-31.581	0.048	31.0	0.539
ITM	5.44	0.981-30.221	0.053	p<0.001	

DISKUSIJA

Analizom hormonskog profila pacijentica sa PCOS nađene su više vrijednosti LH, ukupnog testosterona, FAI, 17-OH-progesterona, DHEAS i AMH u poređenju sa kontrolnom grupom, slično rezultatima drugih studija (16).

Jedna od značajnih odlika PCOS, povezana sa insulinskom rezistencijom i hiperandrogenizmom je snižen nivo SHBG (17). U našem istraživanju nađene su značajno niže vrijednosti SHBG kod pacijentica sa PCOS u poređenju sa kontrolnom grupom (45.02 ± 25.08 nmol/l vs. 70.35 ± 34.08 nmol/l; $p < 0.01$), koje su dovele do više vrijednosti FAI (6.24 ± 4.74 vs. 1.71 ± 1.27 ; $p < 0.01$), slično rezultatima drugih autora (18).

U našem radu nađene su povišene vrijednosti AMH kod pacijentica sa PCOS, što je u skladu sa prethodnim radovima koji su pokazali 2,5-3 puta viši nivo AMH kod žena sa PCOS u odnosu na žene bez PCOS (19). Još jedna važna posledica insulinske rezistencije kod pacijentkinja sa PCOS je smanjenje adiponektina (20,21) što je pokazano u trenutnoj studiji i potvrđeno negativnom korelacijom adiponektina sa indeksima tjelesnog sastava, insulinske osjetljivosti i hiperandrogenizma. Međutim, drugi nisu potvrdili hipoadiponektinemiju kod žena sa PCOS, ali sugerisali su potencijalnu ulogu gojaznosti u određivanju nivoa adiponektina (22). Slično tome, niži nivoi adiponektina pronađeni su kod naših gojaznih pacijentkinja sa PCOS u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovo može sugerisati da bi gojaznost, a ne IR, mogla biti glavni odlučujući faktor za adiponektin, što dodatno potkrepljuje inverzna povezanost ITM i obima struka sa nivoima adiponektina kod naših žena sa PCOS. Štaviše, ITM je bio značajan prediktor promjena nivoa adiponektina sa izračunatim smanjenjem od $0,328 \mu\text{g/ml}$ za povećanje ITM od 1 kg/m^2 .

Sugerisano je da androgeni imaju direktan uticaj na adiponektin (4). Naime, androgeni inhibiraju diferencijaciju adipocita i podstiču njihov rast. Ovo doprinosi širenju masnog tkiva u potkožnom odeljku žena sa PCOS, što dovodi do smanjene proizvodnje

i sekrecije adiponektina (23). Utvrdili smo da ITM predstavlja nezavisnu determinantu nivoa adiponektina u plazmi natašte.

Naši rezultati ukazuju na ulogu viška androgena u gojaznosti i disfunkciji masnog tkiva kod žena sa PCOS, što sugerišu drugi autori (24), a potvrđeno je našim prethodnim molekularnim studijama na životinjskom modelu PCOS.

ZAKLJUČAK

Naši rezultati potvrđuju da se koncentracije adiponektina mijenjaju u skladu sa varijacijama ITM kod žena sa PCOS. Oni takođe ukazuju na ulogu viška androgena u gojaznosti i disfunkciji masnog tkiva kod žena sa PCOS.

LITERATURA

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, *et al.* The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European society of endocrinology. *European Journal of Endocrinology* 2014 **171** 1–29. (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>)
2. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997 **18** 774–800. (<https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>)
3. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruukonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction* 2000 **15** 1266–1274. (<https://doi.org/10.1093/humrep/15.6.1266>)
4. Echiburu B, Perez-Bravo F, Galgani JE, Sandoval D, Saldias C, Crisosto N, Maliqueo M, Sir-Petermann T. Enlarged adipocytes in subcutaneous adipose tissue associated to hyperandrogenism and visceral adipose tissue volume in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2018 **130** 15–21. (<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.12.009>)
5. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2013 **373** 68–76. (<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.10.010>)
6. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, Macut D. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Human Reproduction* 2012 **27** 541–549. (<https://doi.org/10.1093/humrep/der418>)
7. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 **257** 79–83. (<https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255>)
8. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeva HS. Upregulation of adiponectin receptor 1 and 2 mRNA and protein in adipose tissue and adipocytes in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2006 **49** 2723–2728. (<https://doi.org/10.1007/s00125-006-0419-9>)
9. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PCOS: A clinical, biochemical and molecular genetic study. *Human Reproduction* 2006 **21** 2257–2265. (<https://doi.org/10.1093/humrep/del146>)
10. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-

- grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015 **149** R219–227. (<https://doi.org/10.1530/rep-14-0435>)
11. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004 **19** 41–47. (<https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>)
 12. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, *et al.* Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update* 2012 **18** 146–170. (<https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042>)
 13. Macut D, Bačević M, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Čivčić M, Erceg S, Vojnović, Milutinović D, Stanojlović Om Andrić Z, Kastratović-Kotlica B, *et al.* Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *International Journal of Endocrinology* 2015 **2015** 812610. (<https://doi.org/10.1155/2015/812610>)
 14. Sowers MR, Randolph J Jr, Jannausch M, Lasley B, Jackson E, McConnell D. Levels of sex steroid and cardiovascular disease measures in premenopausal and hormone-treated women at midlife: implications for the “timing hypothesis”. *Archives of Internal Medicine* 2008 **168** 2146–2153. (<https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2146>)
 15. Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Fatehpour F. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2017 **15** 423–428.
 16. Tsikouras P., Spyros L., Manav B., Zervoudis S., Poiana C., Nikolaos T., Petros P., Dimitraki M., Koukouli C., Galazios G., *et al.* Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J. Med. Life.* 2015;8:291–296
 17. Güdücü N., Kutay S.S., Görmüş U., Kavak Z.N., Dündar I. High DHEAS/free testosterone ratio is related to better metabolic parameters in women with PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 2015;31:495–500.
 18. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, *et al.* The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med.* 2020;9(6):1831. Published 2020 Jun 11.
 19. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):318–23.
 20. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huś A, Skalba P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **154**(1):51–56.
 21. Karkanaki A, Piouka A, Katsikis I, Farmakiotis D, Macut D, Panidis D. Adiponectin levels reflect the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: study in normal weight, normoinsulinemic patients. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2078–2081
 22. Lecke SB, Mattei F, Morsch DM & Spritzer PM 2011a Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 95 2044–2049.
 23. K. Blouin, M. Nadeau, M. Perreault, A. Veilleux, R. Drolet, P. Marceau, J. Mailloux, V. Luu-The, A. Tchernof, Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women, *Clin Endocrinol.* 72 (2) (2010) 176–188, 30].
 24. Pasquali R, Oriolo C. Obesity and androgens in women. *Front Horm Res.* 2019;53:120–34

KORELACIJA MATERNALNE GLIKEMIJE KOD TRUDNICA SA PREGESTACIJSKIM I GESTACIJSKIM DIJABETESOM I FETALNOM MAKROZOMIJOM

Branka Čančarević-Đajić^{1,2}, Aleksandra Marković^{1,3}, Dragica Draganović¹, Tanja Milić-Radić², Bojana Popović², Sara Kisin-Jovanović², Danijela Dević², Milan Vještica², Stefan Božić²

¹Medicinski fakultet Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ²Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski Klinički Centar Republike Srpske; ³Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

¹University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²Clinic for Gynecology and Obstetrics, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³University clinical center of the Republic of Srpska, Internal medicine clinic, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK

Uvod: Nezadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u trudnoći povezana je sa povećanim rizikom za majku i za novorođenče. Specifični rizici dijabetesa u trudnoći uključuju spon-tani pobačaj, fetalne anomalije, preeklampsiju, smrt fetusa, makrozomiju, neonatalnu hipoglikemiju, hiperbilirubinemiju i neonatalni respiratorni distres sindrom.

Cilj: Ispitati povezanost maternalne glikemije kod trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom i porođajne mase novorođenčadi.

Materijal i metode: U retrospektivnu studiju uključene su 132 trudnice hospitalizovane na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu 1.1.2024–1.1.2025. godine. Uzorak je činilo 106 trudnica sa gestacijskim i 26 sa pregestacijskim dijabetesom. Praćene su vrijednosti prve posthospitalne glikemije natašte i porođajne mase novorođenčadi. Analiza je sprovedena korištenjem Pearsonovog koeficijenta korelacije, uz nivo statističke značajnosti $p < 0.05$.

Rezultati: Makrozomija je bila prisutna kod 11,5% trudnica sa pregestacijskim i 11,3% sa gestacijskim dijabetesom. Prosječna porođajna masa novorođenčadi bila je veća u ispitivanoj grupi trudnica sa gestacijskim dijabetesom (3423 g) u odnosu na grupu trudnica sa pregestacijskim dijabetesom (3052 g). Analiza povezanosti između ulazne glikemije i porođajne mase pokazala je blagu negativnu korelaciju ($r = -0.123$, $p = 0.157$), koja nije pokazala statističku značajnost. Prosječna nedjelja gestacije kada je završena trudnoća u grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom je bila $38+2$, a u grupi trudnica sa gestacijskim dijabetesom $38+4$. Učestalost gestacijskog dijabetesa u ispitivanoj grupi je češća kod trudnica ispod 35 godina (68,87%).

Zaključak: U ispitivanom uzorku nije dokazana statistički značajna povezanost između prve hospitalne vrijednosti maternalne glikemije natašte i porođajne mase novorođenčeta. Takođe procenat makrozomije u obe grupe je bilo približno isti kao i prosječna nedjelja gestacije kada je trudnoća završena. Nalaz sugerise da jedinstvena vrijednost glikemije natašte ne odražava cjelokupnu kontrolu glikemije tokom trudnoće, posebno uzimajući u obzir terapijske, ali i multifaktorijalne uticaje na fetalni rast.

Ključne riječi: dijabetes u trudnoći, gestacijski dijabetes, pregestacijski dijabetes, fetalna makrozomija, glikemija natašte

CORRELATION OF MATERNAL GLYCEMIA IN PREGNANT WOMEN WITH PREGESTATIONAL AND GESTATIONAL DIABETES AND FETAL MACROSOMIA

ABSTRACT

Introduction: Unsatisfactory metabolic control of diabetes in pregnancy is associated with an increased risk for both the mother and the newborn. Specific risks of diabetes in pregnancy include spontaneous miscarriage, fetal anomalies, preeclampsia, fetal death, macrosomia, neonatal hypoglycemia, hyperbilirubinemia, and neonatal respiratory distress syndrome.

Aim: To examine the association between maternal glycemia in pregnant women with pregestational and gestational diabetes and the birth weight of newborns.

Material and Methods: A retrospective study included 132 pregnant women hospitalized at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the University Clinical Center of the Republic of Srpska in the period from January 1, 2024, to January 1, 2025. The sample consisted of 106 pregnant women with gestational and 26 with pregestational diabetes. The values of the first post-hospitalization fasting glycemia and the birth weight of the newborns were monitored. The analysis was conducted using Pearson's correlation coefficient, with a level of statistical significance $p < 0.05$.

Results: Macrosomia was present in 11.5% of pregnant women with pregestational and 11.3% with gestational diabetes. The average birth weight of newborns was higher in the examined group of women with gestational diabetes (3423 g) compared to the group with pregestational diabetes (3052 g). The analysis of the association between initial glycemia and birth weight showed a slight negative correlation ($r = -0.123$, $p = 0.157$), which was not statistically significant. The average gestational week at the time of delivery in the group of women with pregestational diabetes was 38+2, and in the group with gestational diabetes 38+4. The incidence of gestational diabetes in the studied group was more frequent in women under the age of 35 (68.87%).

Conclusion: In the studied sample, no statistically significant association was found between the first hospital fasting maternal glycemia value and the birth weight of the newborn. Also, the percentage of macrosomia in both groups was approximately the same, as was the average gestational week at the time of delivery. The findings suggest that a single fasting glycemia value does not reflect the overall glycemic control during pregnancy, especially considering therapeutic and multifactorial influences on fetal growth.

Keywords: diabetes in pregnancy, gestational diabetes, pregestational diabetes, fetal macrosomia, fasting glycemia

UVOD

Dijabetes mellitus predstavlja jedan od vodećih hroničnih zdravstvenih problema savremenog doba, sa značajnim implikacijama u perinatologiji. Trudnoća u prisustvu dijabetesa nosi povećane rizike kako za majku, tako i za fetus, te zahtijeva specifičan klinički pristup i praćenje.

Prevalenca dijabetesa u trudnoći raste u svim dijelovima svijeta, paralelno sa svjetskom epidemijom gojaznosti. Ne samo da raste prevalenca dijabetesa tipa 1 (DM1) i dijabetesa tipa 2 (DM2) kod žena u reproduktivnoj dobi, već postoji i dramatičan porast gestacijskog dijabetesa melitusa. Dijabetes u trudnoći predstavlja veliki rizik i za majku i za fetus te ukoliko se ne dijagnostikuje i adekvatno ne tretira može dovesti do brojnih komplikacija. Shodno navedenom, žene u reproduktivnoj dobi sa dijabetesom treba da

budu informisane o važnosti postizanja i održavanja dobre glikemije prije začeća i tokom trudnoće. Kako bi se pojava komplikacija svela na najmanju moguću mjeru, sve žene sa dijabetesom u reproduktivnom periodu trebalo bi da se edukuju o rizicima od malformacija povezanih sa neplaniranom trudnoćom, pa čak i kad postoji "blaga" hiperglikemija. Važno je da budu informisane i o upotrebi efikasne kontracepcija u svakom trenutku kako bi se spriječila trudnoća u periodu loše glikoregulacije.

Izrazi "pregestacijski dijabetes" ili "prethodni dijabetes" odnose se prvenstveno na dijabetes melitus tip 1 ili tip 2 koji je dijagnostikovao prije trudnoće. Pregestacijski dijabetes komplikuje otprilike 1 do 2 % svih trudnoća i čini 13 do 21 % dijabetesa u trudnoći, dok je ostatak uzrokovan gestacijskim dijabetesom. Udio trudnica sa dijabetesom tip 1 i tip 2 odražava prevalencu ovih poremećaja u opštoj populaciji.

Tip 1 dijabetes mellitus je autoimuna bolest koju karakteriše apsolutni nedostatak insulina usljed destrukcije β -ćelija pankreasa i klinički se najčešće ispoljava prije 30. godine života. Tip 2 dijabetes mellitus povezan je sa insulinskom rezistencijom, relativnim deficitom insulina i povećanom produkcijom glukoze u jetri, a češće se javlja u starijoj životnoj dobi, premda je sve prisutniji i među adolescentima sa gojaznošću.

Dijabetes tip 1 i tip 2 nose značajno povećan rizik od neželjenih ishoda za majku i fetus, uključujući kongenitalne malformacije, rani gubitak trudnoće, prijevremeni porođaj, preeklampsiju, makrosomiju i perinatalni mortalitet. Hiperglikemija je primarni pokretač ovih rizika a studije iznova pokazuju da je stroga kontrola glikemije u perikonceptijskom periodu i tokom trudnoće povezana sa poboljšanim ishodima, kako po plod tako i po majku.

Uopšteno, ishodi trudnoće su slični za trudnice sa dijabetesom tip 1 u odnosu na tip 2. Međutim, iako rizik od komplikacija u trudnoći može biti sličan, postoje neke važne razlike u riziku od komplikacija kod majke. Pacijentice sa dijabetesom tip 1 imaju veću vjerovatnoću da će imati pregestacijske mikrovaskularne komplikacije koje se mogu pogoršati zbog trudnoće a imaju i veći rizik od razvoja teške hipoglikemije i dijabetesne ketoacidoze.

Gestacijski dijabetes mellitus (GDM) se definiše kao bilo koji stepen poremećaja tolerancije glukoze koji se prvi put javlja ili dijagnostikuje tokom trudnoće. Faktori rizika za GDM uključuju prekomjernu tjelesnu težinu i gojaznost, veću starost majke i porodičnu anamnezu bilo kojeg oblika dijabetesa. Posljedice GDM-a uključuju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti majke i dijabetesa tipa 2 te makrozomiju i komplikacije pri porođaju kod novorođenčeta. Prema najnovijim procjenama Međunarodne federacije za dijabetes (IDF), GDM pogađa oko 14% trudnoća širom svijeta, što predstavlja približno 18 miliona porođaja godišnje. Prevalenca GDM u svijetu raste, velikim dijelom zbog gojaznosti i povećanja starosti trudnica.

Korištenjem novih dijagnostičkih kriterijuma za gestacijski dijabetes, globalna prevalenca dijabetesa u trudnoći se procjenjuje na 17% sa regionalnim varijacijama od 10 % u Sjevernoj Americi do 25% u jugoistočnoj Aziji. Učestalost GDM u grupi gojaznih trudnica je znatno veća i kreće se između 7,1 i 44,8%. Prema smjernicama Američkog udruženja dijabetologa (ADA), dijagnostički kriterijumi za GDM uključuju vrijednosti glikemije natašte ≥ 5.1 mmol/L, 1h nakon OGTT ≥ 10.0 mmol/L i 2h nakon OGTT ≥ 8.5 mmol/L. Za pregestacijski dijabetes, kriterijumi su glikemija natašte ≥ 7.0 mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$ ili OGTT 2h ≥ 11.1 mmol/L. Vrijednosti insulinemije se, prema najnovijim preporukama, ne koriste u rutinskoj dijagnostici zbog velike varijabilnosti i ograničene kliničke vrijednosti

[1,2,3]. Pravovremenom dijagnozom GDM te adekvatnom regulacijom glikemije, umanjuju se nepovoljni učinci ovog poremećaja na trudnoću i fetus.

GDM obično nestaje nakon porođaja, ali može imati dugotrajne zdravstvene posljedice, uključujući povećani rizik od nastanka DM2 i kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod majke, te buduću gojaznost, KVB, DM2 i/ili GDM kod djeteta. Trudnice koje su u trudnoći imale dijagnozu ovog poremećaja imaju 30% veći rizik za razvoj dijabetesa, najčešće tipa 2 u kasnijem životu. Ovo doprinosi začaranom međugeneracijskom ciklusu gojaznosti i dijabetesa koji utiče na zdravlje stanovništva u cjelini.

Uticaj dijabetesa na trudnoću i perinatalni ishod je značajan. Kod majke raste rizik od hipertenzije, preeklampsije i carskog reza, dok su kod ploda česte komplikacije poput spontanijih pobačaja, intrauterine smrti, kongenitalnih malformacija (posebno srčanih i nervnog sistema), makrozomije, respiratornog distres sindroma, metaboličkih poremećaja i infekcija [4]. Među tim komplikacijama, fetalna makrozomija predstavlja jedan od najčešćih i najvažnijih kliničkih problema zbog povećanog rizika od porođajnih trauma i nepovoljnih neonatalnih ishoda [5].

Cilj ove studije bio je da se ispita povezanost maternalne glikemije kod trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom sa porođajnom masom novorođenčeta.

MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena kao retrospektivna analiza 132 trudnice hospitalizovane na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu od 1. januara 2024. do 1. januara 2025. godine. Za analizu je korištena medicinska dokumentacija iz Kliničkog informacionog sistema (KIS) UKC RS Klinike za ginekologiju i akušerstvo.

Od ukupnog broja, 106 trudnica imalo je gestacijski dijabetes, a 26 pregestacijski dijabetes. Sve trudnice bile su gestacijske dobi između 28+0 i 41+0 nedjelja.

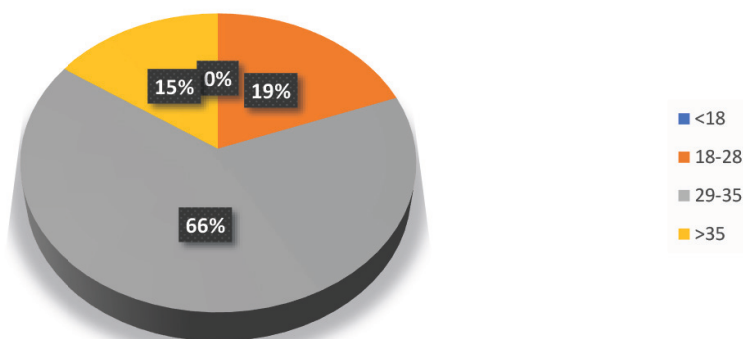
Analizirane varijable bile su: vrijednost prve hospitalne glikemije natašte majke i porođajna masa novorođenčadi. Definicija makrozomije usvojena u radu bila je porođajna masa ≥ 4000 g. Statističke analize rađene su pomoću programskog jezika Python.

Za procjenu povezanosti korišten je Pearsonov koeficijent korelacije, a statistička značajnost postavljena je na nivo $p < 0.05$.

REZULTATI

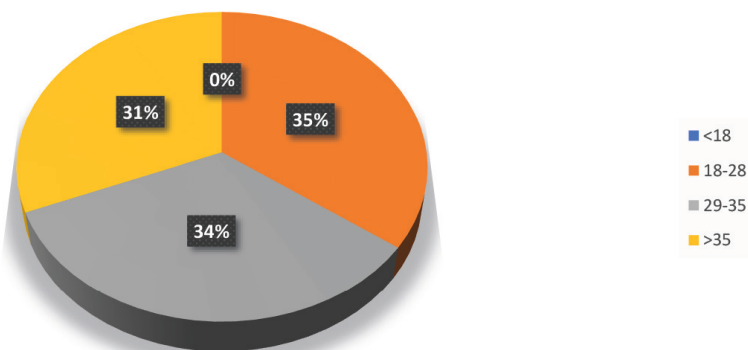
Nije bilo razlike u prosečnom uzrastu trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom ($31,1 \pm 4,1$ vs $30,6 \pm 5,6$ godina, $p > 0.05$). Najveći broj trudnica ($n=17$, 66%) sa pregestacijskim dijabetesom bio je uzrasta 29-35 godina, dok je broj trudnica sa gestacijskim dijabetesom bio sličan u sve tri posmatrane uzrastne grupe uzrasta preko 19 godina (31-35%; Grafikon 1 i 2).

Starosna dob u grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom



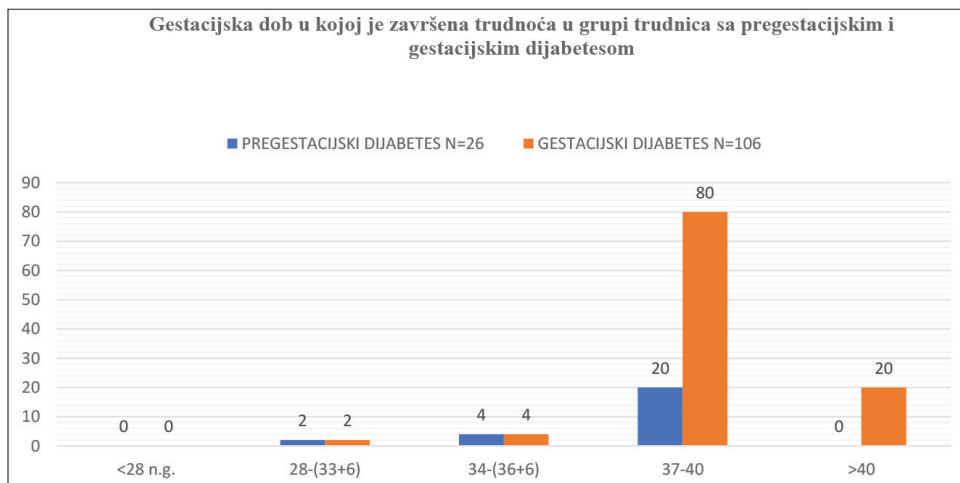
Grafikon 1. Distribucija starosne dobi ispitivanih trudnica u grupi sa pregestacijskim dijabetesom

Starosna dob u grupi trudnica sa gestacijskim dijabetesom



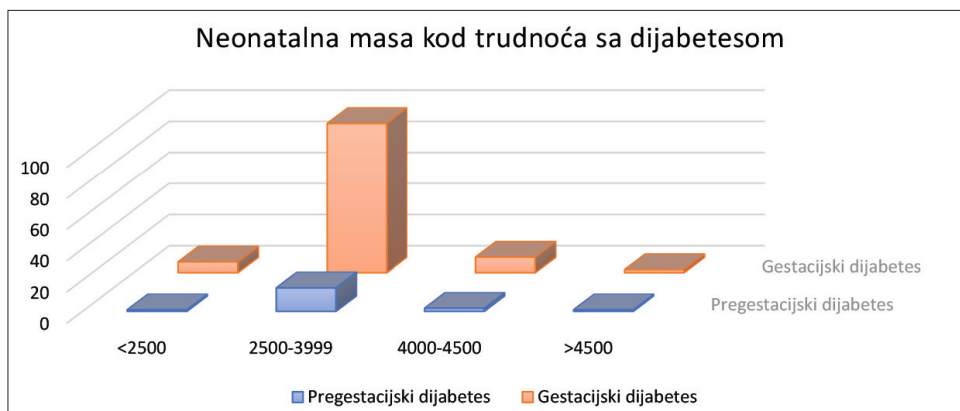
Grafikon 2. Distribucija starosne dobi ispitivanih trudnica u grupi sa gestacijskim dijabetesom

Najveći broj porođaja trudnica sa dijabetesom ($n=100$) bio je u intervalu od 37-40 n.g., što spada u terminske porođaje. Ukupno je bilo 12 prijevremenih porođaja (9,09% od ukupnog broja porođaja), po 6 u grupi trudnica sa gestacijskim i pregestacijskim dijabetesom. U ispitivanoj grupi trudnica nije zabilježen ekstremni prematuritet, dok je kod 20 trudnica prošao termin, od čega je najstarija bila u 41 nedjelji gestacije. Prosječna gestacijska starost u kojoj se dogodio porod za pregestacijski dijabetes je $38+2$, dok je za gestacijski dijabetes $38+4$ nedjelja gestacije (Grafikon 3).



Grafikon 3. Grafički prikaz gestacijske starosti u kojoj se dogodio porođaj u grupi trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom

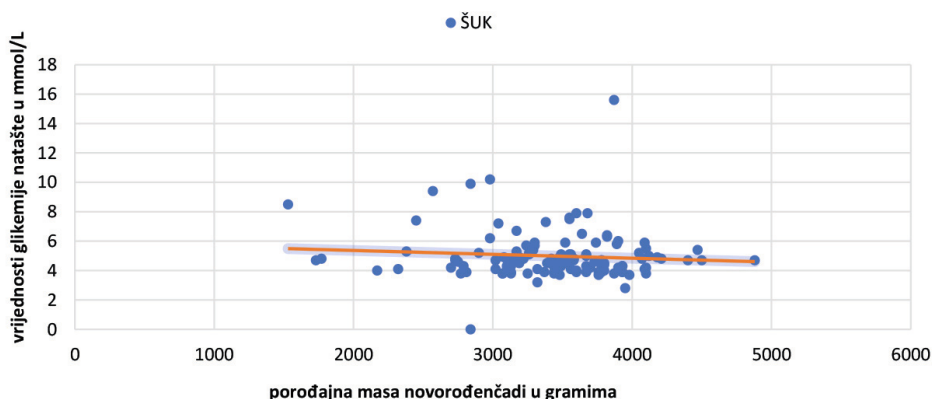
Minimalna težina novorođenčeta iznosila je 2350 g u grupi sa pregestacijskim i 1770 g u grupi sa gestacijskim dijabetesom, dok su maksimalne vrijednosti bile 4880 g i 4500 g. Prosječna porođajna masa iznosila je 3052 g u grupi sa pregestacijskim i 3423 g u grupi sa gestacijskim dijabetesom. Makrozomija je bila prisutna kod 11.5% trudnica sa pregestacijskim i 11.3% sa gestacijskim dijabetesom (Grafikon 4). Posmatrajući tip porođaja, prosječna težina kod vaginalnog porođaja bila je 2990 g u grupi sa pregestacijskim dijabetesom i 3480 g kod gestacijskog, dok su kod carskog reza prosječne vrijednosti iznosile 3598 g i 3393 g.



Grafikon 4. Odnos porođajne mase neonatusa i trudnoća sa dijabetesom

Analiza povezanosti između ulazne glikemije natašte i mase novorođenčadi pokazala je blagu negativnu korelaciju ($r = -0.123$, $p = 0.157$), koja nije bila statistički značajna (Grafikon 5).

KORELACIJA PORODAJNE MASE NOVOROĐENČADI I ULAZNE GLIKEMIJE NATAŠTE



Grafikon 5: Povezanost između ulazne glikemije natašte i mase novorođenčadi

U grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom, vrijednosti ulazne glikemije natašte variraju od **2.8 do 15.6 mmol/l**, sa prosječnom vrijednošću od **5.4 mmol/l** i standardnom devijacijom **2.55 mmol/l** (Tabela 1). Ova grupa pokazuje širi raspon vrijednosti glikemije što ukazuje na veću varijabilnost glikemijskih vrijednosti. Grupa trudnica sa pregestacijskim dijabetesom pokazivala je heterogenije vrijednosti glikemije natašte. Minimalne i maksimalne vrijednosti glikemije natašte takođe pokazuju ekstremnije vrijednosti u grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom što se svakako potencijalno dovodi u vezu sa češćim ozbiljnijim metaboličkim komplikacijama koje nose rizik kako za majku tako i za plod. Takođe, prosječna vrijednost glikemije natašte u grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom (5.4 mmol/l) u odnosu na grupu trudnica sa gestacijskim dijabetesom (4.59 mmol/l) govori u prilog toga da su fetusi majki sa pregestacijskim dijabetesom bili izloženi prosječno većim vrijednostima glikemije tokom trudnoće, što teorijski, poznavajući patofiziološki mehanizam, nosi i veći rizik za nastanak fetalne makrozomije. Međutim iz gore navedenih rezultata dobijenih ovom studijom, makrozomija je bila gotovo jednako zastupljena u grupi trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom, što implicira činjenicu da je patofiziološki mehanizam nastanka fetalne makrozomije multifaktorijalan (Tabela 1).

Tabela 1. Statističke analize parametra glikemija natašte u ispitivanim grupama

Tip dijabetesa	N	Prosječna vrijednost glikemije natašte (mmol/l)	SD	Min	Max
Pregestacijski	26	5.40	2.55	2.8	15.6
Gestacijski	106	4.59	1.15	3.7	7.9

Vrijednosti glikemije natašte u grupi trudnica sa gestacijskim dijabetesom su se kretale od **3.7 do 7.9 mmol/l**, sa prosjekom **4.59 mmol/l** i standardnom devijacijom **1.15**

mmol/L. Raspon i varijabilnost su znatno manji u poređenju sa grupom trudnica koje su imale pregestacijski dijabetes, što sugerije relativno stabilniji metabolički profil, odnosno manje oscilacije u vrijednostima glikemije natašte (Tabela 1).

DISKUSIJA

Identifikacija trudnica sa gestacijskim dijabetesom uz odgovarajuću terapiju može smanjiti maternalni i fetalni morbiditet i mortalitet, naročito makrozomiju, distociju ramena, i preeklampsiju. Povezanost između nastanka dijabetesa i ranijeg rađanja makrozomne, malformisane, mrtvorođene i neonatalno umrle djece ustanovili su brojni istraživači i sprovedene studije.

Opservacijske studije su pokazale povećan rizik od dijabetesne embriopatije, posebno anencefalije, mikrocefalije, urođene srčane bolesti, bubrežnih anomalija i kaudalne regresije koje su direktno proporcionalne povećanju glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) tokom prvih 10 sedmica trudnoće

Rezultati naše studije ukazuju da je makrozomija bila gotovo jednako procentualno zastupljena u grupi trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom, iako su trudnice sa pregestacijskim dijabetesom pokazivale veće oscilacije u vrijednostima glikemije natašte. Ovo implicira da su fetusi kod trudnica sa pregestacijskim dijabetesom bili prosječno izloženi većim vrijednostima glikemije, što bi teorijski impliciralo, poznavajući patofiziološki mehanizam nastanka makrozomije i veći procenat fetalne makrozomije u grupi trudnica sa pregestacijskim dijabetesom. Ovi rezultati govore u prilog multifaktorijalne etiologije nastanka fetalne makrozomije.

Nije uočena statistički značajna povezanost između prve hospitalne vrijednosti glikemije natašte i porođajne mase novorođenčadi. Blaga negativna korelacija može se objasniti činjenicom da jedinstvena vrijednost glikemije u momentu prijema ne odražava kumulativni metabolički status tokom cijele trudnoće. Ova razlika nije uočena jer su nakon dijagnostikovanja gestacijskog dijabetesa u saradnji sa endokrinolozima sprovedene sve mjere kako bi glikoregulacija tokom trudnoće bila optimalna (dijeta, insulinska terapija ako je bilo indikovano, kao i strogo praćenje trudnica do porođaja).

Ovi nalazi su u skladu sa rezultatima Combs i saradnika [6], koji su pokazali da je kontrola postprandijalne glikemije tokom trudnoće značajniji prediktor fetalne makrozomije nego samo vrijednosti glikemije natašte. Slično tome, Schaefer-Graf i saradnici [7] naglašavaju da gojaznost trudnice ima veći uticaj na pojavu makrozomije kod gestacijskog dijabetesa nego same glikemijske vrijednosti, što dodatno potvrđuje multifaktorijalnu prirodu fetalnog rasta.

Pregled literature ukazuje na važnost drugih faktora koji utiču na makrozomiju. StatPearls vodič [8] ističe značaj genetskih predispozicija, trajanja hiperglikemije i terapijskih intervencija. Alsammani i Ahmed [9] naglašavaju da komplikacije poput makrozomije direktno utiču na neonatalne ishode, uključujući povećan rizik od traume pri porođaju. Bernea i saradnici [10] u novijem istraživanju potvrđuju da gestacijski dijabetes predstavlja ključni faktor rizika za pojavu makrozomije, dok Kc i saradnici [11] ističu da praćenje fetalnog rasta i individualizovana terapija ostaju osnovni alati u prevenciji nepovoljnih ishoda.

Naša studija dodatno potvrđuje da jedinstvena laboratorijska mjera glikemije natašte ne može precizno predvidjeti rizik od makrozomije, te naglašava potrebu za kontinui-

ranim praćenjem glikemije, prilagođenom terapijom i integrisanim pristupom koji uzima u obzir metaboličke, antropometrijske i genetske faktore. Generalno, prije trudnoće, žene u reproduktivnoj dobi sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 trebale bi biti savjetovane o mogućim efektima dijabetesa i njihovih lijekova na ishod majke i fetusa i potencijalnom uticaju trudnoće na kontrolu dijabetesa i bilo koje postojeće komplikacije. Adekvatan pristup prije začeća može poboljšati kontrolu glikemije u ranoj trudnoći i na taj način smanjiti rizik od nekih štetnih ishoda trudnoće, kao što su kongenitalne anomalije.

Guoju Li i saradnici [12] su istražili učestalost gestacijskog dijabetesa melitusa i faktore rizika kod trudnica u gradu Qingdao, Kina. Rezultati su pokazali da je učestalost gestacijskog dijabetesa u ovoj populaciji iznosila 17.4%, što ukazuje na značajan klinički problem. Analiza faktora rizika identifikovala je starost trudnica (preko 30 godina), indeks tjelesne mase prije trudnoće, povećanje telesne mase tokom trudnoće i istoriju prethodnog gestacijskog dijabetesa i poremećaja funkcije štitne žlezde kao ključne prediktore razvoja bolesti [12].

Prema rezultatima naše studije, gestacijski dijabetes je pokazao veću zastupljenost kod mlađih trudnica. Čak kod njih 73 od 106 (68.87%) u grupi trudnica sa gestacijskim dijabetesom je bilo starosne dobi ispod 35 godina, a njih 37 (34.91%) u grupi od 19-28 godina. Naši rezultati su u pogledu starosne distribucije pojavljivanja gestacijskog dijabetesa kod trudnica drugačiji u odnosu na literaturu [13, 14].

Ovi nalazi naglašavaju potrebu za ranim prepoznavanjem trudnica u visokorizičnim grupama i implementacijom preventivnih strategija, uključujući kontrolu tjelesne mase, edukaciju o faktorima rizika i personalizovan pristup. Pravovremeno prepoznavanje i sprovođenje terapijskih mjera može značajno smanjiti učestalost gestacijskog dijabetesa i poboljšati ishode trudnoće kako za majku, tako i za plod. Dokazano je da ranim otkrivanjem gestacijskog dijabetesa, redovnim kontrolama i praćenjem glikoregulacije, antenatalnim monitoringom fetusa, terapijom majke, određivanjem vremena i načina porođaja, značajno se smanjuje morbiditet i mortalitet i omogućava trudnici sa dijabetesom materinstvo i zdravo potomstvo.

Naša analiza trudnoća kod žena sa gestacijskim i pregestacijskim dijabetesom pokazuje da većina porođaja dolazi u terminskom periodu (37–40 nedelja gestacije), što ukazuje na relativno dobar ishod po gestacijsku starost. Ekstremni prematuritet nije zabilježen u ispitivanoj grupi, dok je manji broj porođaja obavljen nakon termina, pri čemu je najstarija trudnica rodila u 41. nedelji. Prosječna gestacijska starost pri porođaju iznosila je 38+2 nedelje za pregestacijski dijabetes i 38+4 nedelje za gestacijski dijabetes, što potvrđuje da dobro vođen prenatalni tok omogućava optimalno vrijeme porođaja i prevenciju fetalne makrozomije. Rezultati ove studije govore u prilog tome da se trudnoća završavala u približno istoj gestacijskoj dobi u grupi trudnica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom što odgovara gore navedenim rezultatima da je i procenat fetalne makrozomije približno isti u obe posmatrane ispitivane grupe trudnica. Međutim, prisustvo komplikacija, kao što su veća učestalost postporođajnog krvarenja, niži Apgar skor u prvoj minuti, povećan broj carskih rezova i neonatalne hipoglikemije, naglašava potrebu za intenzivnim praćenjem ovih trudnoća. U tom smislu, strategije koje uključuju procjenu telesne mase novorođenčeta i planiranje porođaja, bilo indukcijom vaginalnog porođaja kod sonografski verifikovane velike težine ploda ili planiranim carskim rezom, mogu smanjiti rizik od porođajnih komplikacija, kao što su distocija ramena, paraliza brahijalnog plexusa (Erbova

paraliza), fraktura klavikule i druge povrede. Studija Melameda i saradnika [15] pokazuje da indukcija porođaja prije 40. nedelje kod trudnica sa gestacijskim dijabetesom značajno smanjuje rizik od ovih komplikacija, podržavajući princip da individualizovani plan porođaja i pravovremena intervencija mogu poboljšati perinatalne ishode. Sve ovo ukazuje na važnost kontinuiranog praćenja i pravilnog vođenja trudnoća sa dijabetesom, kako bi se smanjili rizici za majku i novorođenče, osigurala optimalna gestacijska starost porođaja i unaprijedili ishodi trudnoće u populacijama sa visokim rizikom. Takođe, trudnice kojima je tokom trudnoće dijagnostikovao gestacijski dijabetes zatijevaju praćenje neposredno nakon poroda ali i dugoročno praćenje kasnije tokom života.

ZAKLJUČAK

U retrospektivnoj studiji nije dokazana statistički značajna povezanost između ulazne maternalne glikemije natašte i porođajne mase novorođenčeta. Blaga negativna korelacija može se objasniti dugim intervalom između mjerenja glikemije i porođaja kod nekih ispitanica, kao i primjenom terapijskih modaliteta koji su tokom trudnoće korigovali glikemijske vrijednosti. U ovoj studiji je gotovo ista procentualna zastupljenost makrozomije u grupi ispitanica sa pregestacijskim i gestacijskim dijabetesom, kao i gotovo isto procječno vrijeme završavanja trudnoće.

Nalaz potvrđuje da pojedinačna vrijednost glikemije natašte ne odražava cjelokupnu kontrolu glikemije tokom trudnoće i da njena prediktivna vrijednost za fetalni rast mora biti interpretirana u kontekstu kontinuiranog terapijskog nadzora i multifaktorijalnih uticaja. Strogo individualizovanim pristupom i saradnjom endokrinologa i ginekologa u cilju postavljanja odgovarajućeg terapijskog modaliteta i redovne sonografske procjene mase novorođenčeta, moguće je trudnoću završiti u optimalnoj gestacijskoj dobi i na taj način spriječiti nastanak fetalne makrozomije i sve komplikacije koje ona sa sobom nosi.

Buduća istraživanja trebaju uključiti longitudinalno praćenje glikemije, detaljnu evidenciju terapijskih modaliteta i kumulativnu analizu metaboličkog statusa, kako bi se preciznije utvrdila povezanost dijabetesa u trudnoći i rizika od makrozomije.

LITERATURA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 201. Obstet Gynecol. 2018 Dec;132(6):e228–e248. doi:10.1097/AOG.0000000000002961.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. Obstet Gynecol. 2018 Feb;131(2):e49–e64. doi:10.1097/AOG.0000000000002501.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022 Nov;45(11):2753–2786. doi:10.2337/dci22-0034.
4. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. J Perinatol. 2020;40(2):232–239. doi:10.1038/s41372-019-0516-5.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Macrosomia. Obstet Gynecol. 2020;135(1):e18–e35. doi:10.1097/AOG.0000000000003606.

6. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1251–7. doi:10.2337/diacare.15.10.1251.
7. Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K. Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Perinat Med*. 2002;30(4):313–21. doi:10.1515/JPM.2002.046.
8. Akanmode AM, Mahdy H. Macrosomia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557577/>
9. Alsammani MA, Ahmed SR. Fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated with fetal macrosomia. *North Am J Med Sci*. 2012 Jun;4(6):283–6. doi:10.4103/1947-2714.97212.
10. Bernea EG, Uyy E, Mihai DA, Ceausu I, Ionescu-Tirgoviste C, Suica VI, Ivan L, Antohe F. New born macrosomia in gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2022 Oct 5;24(6):710. doi:10.3892/etm.2022.11646.
11. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:14–20. doi:10.1159/000371628.
12. Guoju Li, Zhang Y, Li Y, et al. Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:598. doi:10.3389/fendo.2020.00598.
13. Chia NH, Han TY, Tan HK. Gestational diabetes in teenage Asian pregnancies: incidence and pregnancy outcomes. *Singapore Med J*. 2007;48(10):954–958.
14. Tomić V, Božinović D, Lolić I, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Bosnia and Herzegovina. *Mater Sociomed*. 2016;28(5):354–357. doi:10.5455/msm.2016.28.354-357.
15. Melamed N, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower risk of shoulder dystocia and brachial plexus injury in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):587.e1-587.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.042.

PRVI REZULTATI PRIMJENE TERAPIJE JEDNOSEDMIČNIM HORMONOM RASTA KOD DJECE U REPUBLICI SRPSKOJ

Gordana Bukara-Radujković^{1,2}

¹ Klinika za dječije bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Hormon rasta (GH) ima ključnu ulogu u linearnom rastu i razvoju djece. Terapija rekombinantnim humanim hormonom rasta (rhGH), koja zahtijeva svakodnevne injekcije, može smanjiti adherenciju i time ograničiti terapijski učinak. Somatrogon, dugodjelujući rekombinantni GH, omogućava primjenu jednom sedmično i time potencijalno poboljšava ishode liječenja.

Cilj: Prikazati prve rezultate jednogodišnje primjene somatrogona kod djece liječene na Klinici za dječije bolesti UKC Republike Srpske.

Metode: Retrospektivno opservaciono istraživanje obuhvatilo je 20 pacijenata (55% djevojčice) koji su započeli terapiju u avgustu 2024. godine. Praćeni su antropometrijski parametri (tjelesna visina, masa, BMI), koncentracija IGF-1, te standardne devijacije (SD) u odnosu na referentne vrijednosti. Analiza je sprovedena t-testom za sparane uzorke i korelacionim testovima.

Rezultati: Tokom 12 mjeseci došlo je do značajnog povećanja tjelesne visine (+11.16 cm, $p<0.001$), mase (+5.04 kg, $p<0.001$) i BMI (+0.48 kg/m², $p=0.019$). Prosječni mjesečni prirast bio je 1.10 ± 0.21 cm, veći kod dječaka nego kod djevojčica. Koncentracija IGF-1 značajno je porasla (+179.15 nmol/L, $p<0.001$). Odstupanje u SD se smanjilo sa -1.98 ± 0.61 na -1.02 ± 0.55 ($p<0.001$). Neželjeni efekti nisu registrovani.

Zaključak: Jednosedmična terapija somatrogonom pokazala je visoku efikasnost i sigurnost u prvoj godini primjene. Pored poboljšanja linearne stope rasta i koncentracije IGF-1, uočena je dobra adherencija bez neželjenih događaja. Ovi rezultati podržavaju primjenu somatrogona kao terapije prvog izbora kod djece s deficitom hormona rasta.

Ključne riječi: somatrogon, hormon rasta, djeca, deficit hormona rasta, linearni rast, adherencija

PRELIMINARY RESULTS OF ONCE-WEEKLY GROWTH HORMONE THERAPY IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

¹ Pediatric Clinic, University Clinical Center of Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

² University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Growth hormone (GH) plays a key role in linear growth and development in children. Recombinant human growth hormone (rhGH) therapy, which requires daily injections, may reduce adherence and thus limit therapeutic effectiveness. Somatrogon, a long-acting recombinant GH administered once weekly, has the potential to improve treatment outcomes.

Objective: To present the first one-year results of somatrogen treatment in children followed at the University Clinical Center of the Republic of Srpska.

Methods: This retrospective observational study included 20 patients (55% girls) who initiated therapy in August 2024. Anthropometric parameters (height, weight, BMI), IGF-1 concentration, and standard deviation scores (SDS) were monitored. Data were analyzed using paired t-tests and correlation analyses.

Results: After 12 months, there was a significant increase in height (+11.16 cm, $p<0.001$), weight (+5.04 kg, $p<0.001$), and BMI (+0.48 kg/m², $p=0.019$). The mean monthly height gain was 1.10 ± 0.21 cm, higher in boys than in girls. IGF-1 concentration significantly increased (+179.15 nmol/L, $p<0.001$). The SDS for height improved from -1.98 ± 0.61 to -1.02 ± 0.55 ($p<0.001$). No adverse effects were observed.

Conclusion: Once-weekly somatrogen therapy demonstrated high efficacy and safety during the first year of treatment. In addition to improvements in linear growth velocity and IGF-1 concentration, good adherence was observed with no adverse events. These findings support somatrogen as a first-line treatment option for children with growth hormone deficiency.

Keywords: somatrogen, growth hormone, children, growth hormone deficiency, linear growth, adherence

UVOD

Fiziološki hormon rasta je protein koji luči hipofiza i koji utiče na hepatičku proizvodnju insulin sličnom faktoru rasta 1 (IGF1), koji kontrolira sastav tijela i učestvuje u linearnom rastu i razvoju. Stoga je pravilna koncentracija ovog hormona naročito značajna za pedijatrijsku populaciju, odnosno u periodu života kada su fiziološki procesi rasta i razvoja najaktivniji. [1] Poremećaji lučenja hormona rasta iz hipofize, ili njegovo potpuno odsustvo, utiču na koncentraciju cirkulišućeg IGF1, dovodeći do abnormalnog linearnog rasta kod djece. [2] Terapija rekombinantnim ljudskim hormonom rasta je razvijena 1980.-ih godina i do danas je pokazala pozitivan efekat na linearni rast i razvoj, uz malo ili potpuno odsustvo neželjenih pojava. Uz ovu terapiju djeca koja su imala poremećaje lučenja ili potpuni nedostatak hormona rasta su dostizala optimalnu visinu, uz poboljšanje sastava tijela i kardiovaskularne funkcije. Pored poboljšanja fiziološkog aspekta života, djeca su prevazilazila i psiho-socijalne probleme koje je uzrokovao nizak rast uz ovu terapiju. [3]

Terapija rekombinantnim hormonom rasta (rhGH) zatijeva primjenu jednodnevne doze lijeka injektibilno. Ovo može predstavljati psihološki problem, naročito u dječijoj populaciji, kako za samu djecu tako i za njihove roditelje, odnosno staratelje, te je često dovodilo do toga da djeca propuste jednu ili više doza lijeka, [to može uticati na krajnji efekat terapije. [4] Studija na Novom Zelandu je pokazala da zbog propuštanja doza, kod djece koja primaju terapiju rhGH, dolazi do neoptimalnog rasta. [5] Svjetski ekspertski komitet se složio sa ovom činjenicom i rekao da jednodnevna terapija hormonom rasta može predstavljati potencijalnu barijeru za postizanje optimalnih efekata zbog neadekvatne adherencije pacijenata. [6]

Somatrogen je dugodjelujući rekombinantni hormon rasta, koji sadrži aminokiselinsku sekvencu humanog hormona rasta (hGH) i tri kopije karboksi-terminalnog peptida iz humanog horionskog gonadotropina. Ove kopije produžavaju polужivot vezanog rhGH, što omogućava duži razmak davanja između doza, odnosno primjenu terapije jednom sedmično. [7] Ova sposobnost somatrogona može adekvatno da prevaziđe nedostatke rhGH, koje se

primjenjuje jednom dnevno, i poveća adherenciju pacijenata, a posljedično i terapijske efekte hormona rasta. Prve studije su pokazale da jednododmični hormon rasta ima dobar sigurnosni profil u poređenju sa jednodnevnom rhGH. Optimalne doze za primjenu u terapiji su 0.48 mg/kg, početna a ukoliko se ne pokažu efekti i nema neželjenih reakcija na lijek, doza se može povećati na 0.60 mg/kg, koja predstavlja pravu terapijsku dozu lijeka. [8, 9] Pored dokazanih terapijskih efekata, i dobrog sigurnosnog profila lijeka, pokazano je da je i ljekarima lakše vršiti monitoring terapije sa jednododmičnim hormonom rasta, kao i da radije prepisuju ovaj vid terapije od, sada već klasičnog, jednodnevnog oblika primjene. [10]

U Republici Srpskoj na Klinici za dječije bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Banja Luka jednododmični hormon rasta se počeo upotrebljavati u avgustu 2024. godine, samo dvije godine nakon što je njegovu primjenu odobrila EMA, a jednu godinu nakon što je i FDA odobrio njegovu primjenu. Cilj ovog rada je da pokažemo prve rezultate nakon godinu dana primjene ovog lijeka na našoj klinici.

MATERIJAL I METODE

Opservacijsko, retrospektivno istraživanje je sprovedeno godinu dana nakon početka primjene terapije somatrogona, odnosno jednododmičnog rekombinantnog hormona rasta na Klinici za dječije bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka. Kriterijum za uključenje je bio početak primjene lijeka u avgustu 2024. godine i da ispitanik nije prethodno primao terapiju jednodnevnom hormonom rasta. Svim ispitanicima su izvršena antropometrijska mjerenja na početku terapije, šest mjeseci nakon i godinu dana nakon početka primjene terapije. Pored antropometrijskih vršeni su i laboratorijski nalazi IGF1. Od svih ispitanika, odnosno njihovih roditelja (staratelja) je dobijena saglasnost za obradu podataka.

Statistička analiza je rađena u programu IBM SPSS. Numeričke varijable su opisane mjerama centralne tendencije (srednja vrijednost±standardna devijacija), dok su kategoričke opisane frekvencijama (% od ukupnog uzorka). Za upoređivanje parova istih varijabli korišten je t-test, a primjenjene su i modeli binarne logističke regresije za analizu podataka.

REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 20 ispitanika, od kojih je 11 (55.0%) bilo ženskog pola, a 9 (45.0 %) muškog pola. Opšte demografske karakteristike ispitanika su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Demografske karakteristike ispitivane grupe

Varijabla	Vrijednost
Broj ispitanika:	20
Ženski pol	11 (55.0%)
Muški pol	9 (45.0%)
Uzrast (godine)	7.10±2.36
Udružene bolesti	
DA	4 (20.0%)
NE	16 (80.0%)
Doza lijeka	
48.0 mg/kg	9 (45.0%)
66.0 mg/kg	11 (55.0%)

Sve vrijednosti su date brojčano sa frekvencijama, odnosno procentom od ukupnog broja. Uzrast je prikazan kao srednja vrijednost±standardna devijacija. rhGH-rekombinanti humani hormon rasta.

Primjećuje se da je ispitivana grupa prilično ujednačena po polu. Najmanji uzrast je bio 4. godine za početak primjene terapije, a najveći 13. 9 ispitanika (45.0%) je ostalo na početnoj terapijskoj dozi od 0.48 mg/kg, jer su rezultati bili zadovoljavajući. U tabeli 2. su prikazane karakteristike na početku terapije za cijelu grupu kao i za podgrupe na osnovu pola.

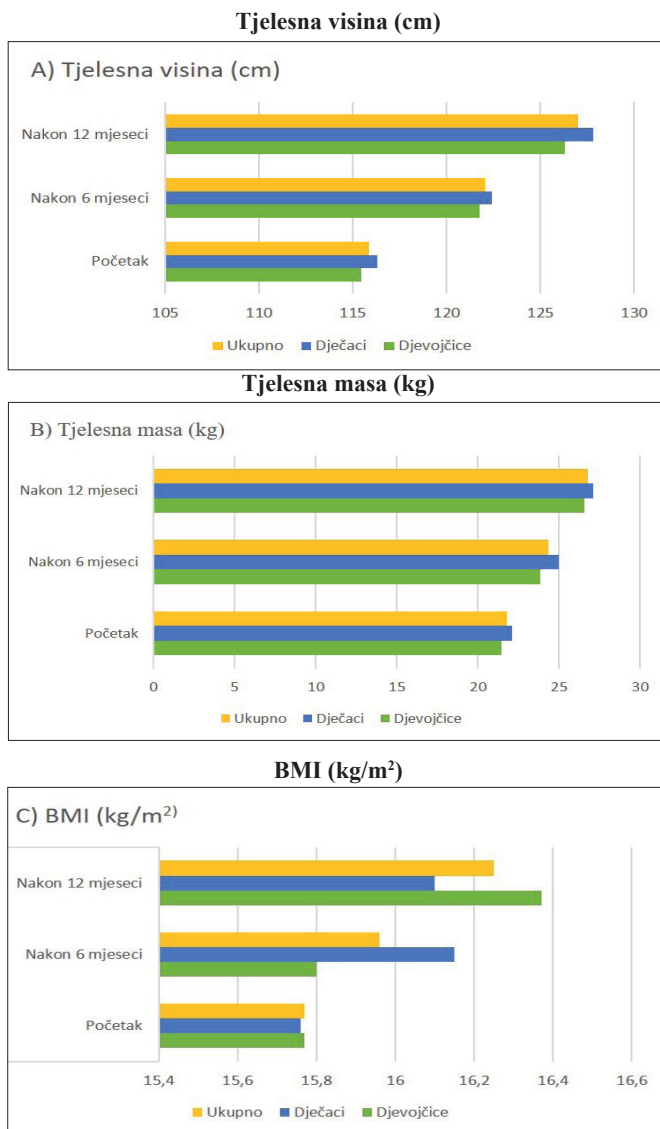
Tabela 2. Karakteristike ispitivane grupe u cijelini, kao i podgrupa na osnovu pola na početku primjene jednosedmičnog hormona rasta

Karakteristika	Djevojčice (n=11)	Dječaci (n=9)	Ukupno (n=20)
Uzrast	7.00±1.91	7.22±2.68	7.10±2.36
Dijagnoza (idiopatski/organski)	6/5	5/4	11/9
Organske dijagnoze:			
Hypoplasia hypophysis	2	3	5
Hypoplasia adenohypophysis	1	0	1
Pituitary stalk interruption	0	1	1
Displasia septooptica	2	0	2
Dodatna terapija (n):			
Letrox	1	2	3
Hydrocortison	1	0	1
Tjelesna visina (cm)	115.46±12.93	116.31±13.61	115.85±12.89
Tjelesna masa (kg)	21.46±5.92	22.13±8.57	21.77±7.04
BMI (kg/m ²)	15.77±1.23	15.76±2.63	15.76±1.92
Koštana zrelost	5.50	5.88	5.67
IGF1 (nmol/L)	127.39±61.94	66.16±19.66	99.84±56.20

Vrijednosti su prikazane brojčano i kao srednja vrijednost±standardna devijacija.

Na početku terapije u ispitivanoj grupi više je bilo ispitanika sa idiopatskim niskim rastom. Od organskih dijagnoza najviše je hipoplazija hipofize, ustanovljenih na MR pregledu. Pored toga 4 ispitanika su već primala dodatnu terapiju za štitnu žlijezdu i nadbubrež zbog komplikacija primarne bolesti. Prosječna tjelesna visina i masa nisu odgovarale standardnoj za uzrasnu grupu, a i koštana zrelost je bila manja. Niske vrijednosti koncentracije IGF1 odgovaraju demografskim mjerenjima i određenim dijagnozama. U daljoj analizi smo ispitivali promjene tjelesne visine, tjelesne mase i BMI na kontrolnim pregledima nakon šest mjeseci godinu dana. Vrijednosti su prikazane grafički za cjelokupnu grupu te za podgrupe na osnovu pola.

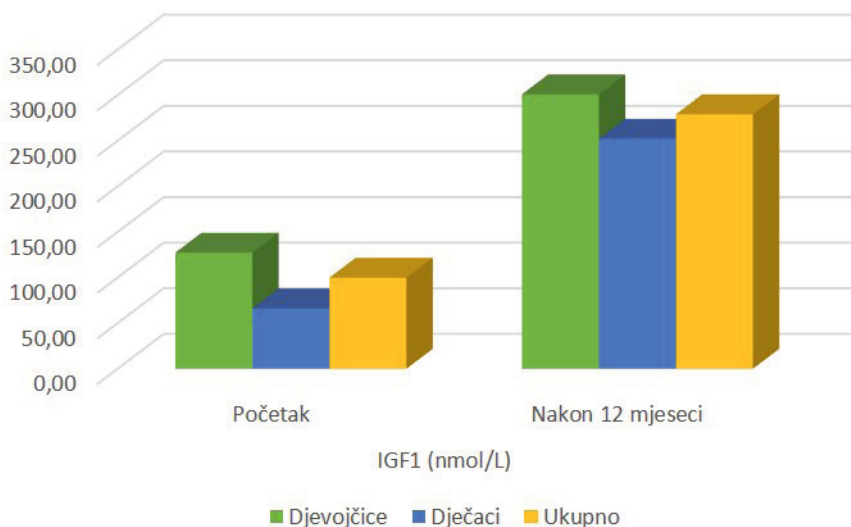
Grafikon 1. Razlike mjerenih vrijednosti: A) tjelesne visine (cm); B) tjelesne mase (kg) i C) BMI (kg/m^2) na kontrolnim mjerenjima na 6 i 12 mjeseci



Sa grafikona je uočljivo da su svi parametri rasli pod uticajem terapije. Ukoliko primijenimo t-test za sparane uzorke dobijamo statističku značajnost na nivou $p < 0.001$ za parametar tjelesne visine, i to ukoliko posmatramo početno mjerenje i mjerenje nakon 6 mjeseci došlo je do statistički značajnog povećanja tjelesne visine u ispitivanoj grupi za 6.22 cm u prosjeku ($t = -18.117$). U drugom dijelu posmatranog vremenskog okvira, između mjerenja nakon šest mjeseci i krajnjeg mjerenja, povećanje je manje i u prosjeku iznosi 4.94 cm ($t = -16.93$). Možemo zaključiti da je pod uticajem terapije jednodsmič-

nog hormona rasta u našoj ispitivanoj grupi došlo do povećanja tjelesne visine za 11.16 cm ($t=-40.221$, $p<0.001$). Za tjelesnu masu u t-testu za sparane uzorke se takođe dobijaju statistički značajni rezultati na nivou $p<0.001$. Tjelesna masa za ispitivanu grupu je u prosjeku porasla za 5.04 kg između prvog i zadnjeg mjerenja ($t=-13.208$). BMI između prvog i zadnjeg mjerenja daje statističku značajnost na nivou $p=0.019$, i porastao je u prosjeku za 0.48 kg/m². Pearsonov korelacioni test daje visoke vrijednosti korelacije za sva mjerenja >0.900 , a $p<0.001$. Praćenje efekata terapije se mjeri i na osnovu mjesečnog prirasta. U našoj ispitivanoj grupi mjesečni prirast za cijelu grupu je iznosio 1.10 ± 0.21 cm. Dječaci su imali nešto veći mjesečni prirast od 1.13 ± 0.30 cm, u odnosu na djevojčice (1.07 ± 0.11 cm).

IGF1 se takođe povećao nakon 12 mjeseci, što je prikazano na grafiku 2.



Grafik 2. Vrijednosti laboratorijski mjerene koncentracije IGF1 na početku terapije i nakon godinu dana od korištenja za cjelokupnu grupu i podgrupe prema polu

Došlo je do statistički značajnog povećanja vrijednosti IGF1 za cijelu grupu u prosjeku za 179.15 nmol/L ($t=-8.872$, $p<0.001$). Statističku značajnost pokazuje i Pearsonov korelacioni koeficijent od 0.456, $p=0.043$ za korelaciju među mjerenjima u cjelokupnoj grupi. Veće povećanje koncentracije IGF1 je prisutno kod dječaka (186.07 nmol/L, $t=-5.165$, $p<0.001$). Nije pronađena statistički značajna korelacija između koncentracije IGF1 nakon 12 mjeseci od terapije i doze lijeka ($B=-0.006$, $p=0.222$).

Pored ovih parametara svakom ispitaniku je određeno odstupanje u standardnim devijacijama prema CDC-u. [11] Na početku terapije odstupanje je iznosilo -1.98 ± 0.61 SD za cijelu grupu, da bi nakon 12 mjeseci došlo do smanjenja za -0.96 SD ($t=16.848$, $p<0.001$). Na kraju grupa je u prosjeku odstupala za -1.02 ± 0.55 SD. Maksimalno odstupanje je iznosilo -3.50 SD na početku, a -2.60 SD na kraju posmatranog perioda. Odstupanje u SD je u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa dozom (Pearsonov koeficijent 0.609, $p=0.004$)

i u negativnoj korelaciji sa koncentracijom IGF1 na kraju ispitivanog perioda (Pearsonov koeficijent -0.527, $p=0.017$). Ovo znači da povećanjem vrijednosti SD, odnosno većim odstupanjem u visini u odnosu na standard vrijednosti IGF1 su manje u našoj posmatranoj grupi. Nije pronađena statistički značajna korelacija između prirasta i SD, što je posljedica malog ispitivanog uzorka.

DISKUSIJA

U globalnoj fazi III ispitivanja somatrogona prije stavljanja na tržište, došlo je do prirasta od 10.10 cm/godini u ispitivanoj grupi, odnosno 0.84 cm/mjesecu. [12] U našoj ispitivanoj grupi mjesečni prirast je iznosio i više, odnosno prosječno 1.10 cm/mjesecu. Ovo je više nego i kod japanske djece [8] kod koje je prosječan rast bio 9.65 cm/godini. Razlika u prirastu se može objasniti činjenicom da su obe studije počinjale ispitivanje sa dozom somatrogona od 0.24 mg/kg da bi je poslije povećavali u zavisnosti od efekta koji je lijek ispoljio na pacijenta. U našoj ispitivanoj grupi početna doza je iznosila 0.48 mg/kg, da bi se ubrzo kod većine promijenila na 0.66 mg/kg. Takođe, za razliku od obe studije u našoj ispitivanoj grupi nisu prijavljeni neželjeni efekti primjene.

Analiza prvih 100 pacijenata koji su primali dugodjelujuće hormone rasta [13] je pokazala da je prije uvođenja terapije dugodjelujućeg hormona rasta prosječno odstupanje iznosilo -2.30 SD, kod osoba koje nisu ranije koristile nikakve preparate hormona rasta. Prije početka terapije dugodjelujućim hormonom rasta naša ispitivana grupa je odstupala u prosjeku -1.98 SD, i isto nije obuhvatala osobe koje su ranije koristile druge preparate hormona rasta. Ova studija navodi da je većina ljekara (55%) kao početnu dozu uzimala manju dozu od preporučene, radi straha od neželjenih pojava. Naša grupa je počela sa preporučenom dozom od strane proizvođača (Pfizer) i postepeno je povećavala u skladu sa preporukama. Ova činjenica govori u prilog većem prirastu nego u prethodnim studijama, i većem smanjenju odstupanja u standardnim devijacijama godinu dana od primjene terapije.

KIGS studija naglašava da 3 od 100 pacijenata koji primaju terapiju hormonom rasta doživi blaži neželjeni efekat terapije, a da 1 od 100 doživi ozbiljniji koji dovodi do prekida primjene lijeka. [14]. Vjerovatno zbog malog uzorka ($n=20$) u našoj ispitivanoj grupi nije bilo niti blažih niti ozbiljnih neželjenih efekata primjene lijeka. Ovaj kuriozitet je posebno značajan i povezuje se s činjenicom da su svi pacijenti prije prve aplikacije posebno edukovani o pravilnoj upotrebi injekcija, načinu i mjestu davanja, kako bi se izbjegle neželjene reakcije. Pored toga, odabir pacijenata koji treba da primaju ovu terapiju je značajan i uveliko doprinosi adherenciji i dobrom terapijskom efektu. [15]

Velika Kineska studija je pokazala da polovina djece prekine terapiju jednodnevnim hormonom rasta u prvoj godini primjene što dovodi do nepotpunog efekta terapije. Ova terapija je kumulativna i tek nakon godinu do dvije dana se mogu očekivati pozitivni rezultati. [16] Zbog toga tehnološki napredak kao što je jednosedmični hormon rasta može dati bolje rezultate i efekte terapije uz poboljšanje adherencije pacijenata, što smo pokazali u našem istraživanju.

ZAKLJUČAK

Terapija jednosedmičnim hormonom rasta iako relativno nova u Republici Srpskoj pokazuje pozitivne efekte i dovodi do povećanja linearnog rasta kod korisnika ove terapije. Negativni efekti terapije jednodnevnim hormonom rasta koji se ogledaju u adherenciji

pacijenata su prevaziđeni jednodnevnom preparatom koji nije pokazao neželjene efekte u našoj ispitivanj grupi. Sve ovo nas navodi na zaključak da je terapija jednodnevnom hormonom rasta superiornija u odnosu na jednodnevne preparate, a lakša za primjenu, zbog čega bi se trebala upotrebljavati kao prva linija liječenja kod nedostataka hormona rasta.

LITERATURA

1. Matonti L, Blasetti A, Chiarelli F. Nutrition and growth in children. *Minerva Pediatr.* 2020 Dec;72(6):462-471. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05981-2
2. Zaitoon H, Yackobovitch-Gavan M, Midlej E, Uretzky A, Laurian I, Dorfman A, Interator H, Lebenthal Y, Brener A. The role of IGF1 in determining body composition in children and adolescents with growth hormone deficiency and those with idiopathic short stature. *Endocrine.* 2024 Dec;86(3):1110-1120. doi: 10.1007/s12020-024-03992-0.
3. Stabler B. Impact of growth hormone (GH) therapy on quality of life along the lifespan of GH-treated patients. *Horm Res.* 2001;56 Suppl 1:55-8. doi: 10.1159/000048136.
4. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, Loftus J, Palladino AA, de Los Angeles Resa M, Turich Taylor C, Dattani MT, Lebl J. Treatment Burden of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *J Endocr Soc.* 2022 Sep 10;6(10):bvac117. doi: 10.1210/jendso/bvac117.
5. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, Hofman PL. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One.* 2011 Jan 31;6(1):e16223. doi: 10.1371/journal.pone.
6. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jun;174(6):C1-8. doi: 10.1530/EJE-16-0111.
7. Hershkovitz O, Bar-Ilan A, Guy R, Felikman Y, Moschovich L, Hwa V, et al. In vitro and in vivo characterization of MOD-4023, a long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified human growth hormone. *Mol Pharm* (2016) 13:631–9. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00868
8. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, Hoshino Y, Okayama A, Shima D, Gomez R, Pastrak A, Castellanos O. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogen Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(3):275-285. doi: 10.1159/000524600.
9. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievsky O, Mauras N, Valluri SR, Pastrak A, Rosenfeld R. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2023 Feb 3;36(3):261-269. doi: 10.1515/jpem-2022-0359.
10. Gomez R, Lamoureux R, Turner-Bowker DM, Loftus J, Maghnie M, Miller BS, Polak M, Yaworsky A. Physician experience with once-weekly somatrogen versus once-daily rhGH regimen in pediatric patients with growth hormone deficiency: a cross-sectional survey of physicians from the global phase 3 study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 17;14:1254424. doi: 10.3389/fendo.2023.1254424.
11. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 11(246). 2002

12. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, Kim HS, Ko C, Malievskiy O, Cara JF, Roland CL, Taylor CT, Valluri SR, Wajnrajch MP, Pastrak A, Miller BS. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e2717-e2728. doi: 10.1210/clinem/dgac220.
13. Woelfle J, Kreitschmann-Andermahr I, Strasburger CJ, Pittrow DB, Pausch C, Schnabel D. First 100 patients receiving long-acting growth hormone therapy: real-world evaluation from INSI-GHTS-GHT registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2025 Jul 23;20(1):372. doi: 10.1186/s13023-025-03898-8.
14. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, Cutfield W, Rooman R, Gomez R, Wajnrajch MP, Linglart A, Stawerska R, Clayton PE, Darendeliler F, Hokken-Koelega ACS, Horikawa R, Tanaka T, Dörr HG, Albertsson-Wikland K, Polak M, Grimberg A. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3287-3301. doi: 10.1210/clinem/dgac517.
15. Rodaro C, Tamaro G, Faleschini E, Tornese G. Long-acting growth hormones: innovations in treatment and guidance on patient selection in pediatric growth hormone deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2025 Apr;30(2):106-110. doi: 10.6065/apem.2448202.101.
16. Wu W, Li N, Wang T, Luo X. Real-Life Growth Hormone Treatment Patterns in Children from China: A Report from Two Databases. *Adv Ther.* 2025 Jul;42(7):3562-3575. doi: 10.1007/s12325-025-03204-9.

PRIPREMA BOLESNIKA ZA BARIJATRIJSKU HIRURGIJU: PRVA ISKUSTVA U UKC REPUBLIKE SRPSKE

Ivona Risović^{1,2}, Mirjana Bojić¹, Aleksandra Marković^{1,2}, Ljiljana Kos^{1,2}, Maja Latinčić¹, Višnja Banjac-Baljak^{1,2}, Dragan Rakanović^{1,2}, Pavle Arambašić¹, Radmila Baldić¹, Zoran Aleksić^{1,2}, Velimir Škrbić^{1,2}, Ognjan Skrobić^{3,4}

¹ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska
Bosna i Hercegovina ² Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna and Hercegovina ³ Klinika za digestivnu hirurgiju-Prva hiruška, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija ⁴ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Priprema bolesnika za barijatrijsku hirurgiju zahtjeva multidisciplinarni pristup s ciljem svobuhvatne evaluacije bolesnika sa gojaznosti, sprečavanja komplikacija, veće efikasnosti liječenja i manje vjerovatnoće ponovnog dobijanja u težini. Cilj rada je bio da se ispita značaj uloge multidisciplinarnog pristupa u evaluaciji bolesnika sa gojaznosti, te u pripremi i ishodu hiruškog liječenja gojaznosti.

Materijal i metode: Retrospektivna studija obuhvatila je 50 bolesnika sa gojaznošću, prosječne životne dobi 41 ± 9.5 godina, indeksa tjelesne mase (Body mass index, BMI) 39.5 ± 11.4 kg/m². Bolesnicima su rađene laboratorijske analize, a uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja gojaznosti, prisustvo komorbiditeta i terapija koju su bolesnici koristili.

Rezultati: 35% ispitanika anamnestički je dalo podatak da je od ranog djetinjstva ima prekomjernu tjelesnu težinu, 15% žena je navelo da je dobijanje u težini počelo tokom trudnoće, dok je 7% imalo prekomjernu tjelesnu težinu kraće od 5 godina. Njih 25% je imalo prisustvo gojaznosti u porodičnoj anamnezi. Najčešće komplikacije gojaznosti bile su prediabetes, tip 2 diabetesa, hipertenzija i hiperlipidemija. Sa porastom BMI rastao je i broj komplikacija gojaznosti i stepen gojaznosti (Edomont Obesity Stage System, EOSS). Uočena je povezanost BMI sa odnosom obima struka i visine ($r=0.20$, $p<0.001$), sistolnim krvnim pritiskom ($r=0.13$, $p<0.05$), HbA1c ($r=0.14$, $p<0.05$), LDL ($r=0.13$, $p<0.05$) i HOMA-IR ($r=0.21$, $p<0.001$). Kod 8 ispitanica urađena je hiruška metoda liječenja gojaznosti u vidu sleeve gastrektomije. Prije operativnog zahvata 5 bolesnica su imale EOSS 1 i 3 bolesnice EOSS 2. Nakon 6 mjeseci procenat gubitka u tjelesnoj težini bio je od 15-20%.

Zaključak. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je multidisciplinarnim pristupom omogućena sveobuhvatna evaluacija bolesnika sa gojaznosti, utvrđivanje komplikacija i liječenje istih.

PREPARATION OF PATIENTS FOR BARIATRIC SURGERY: FIRST EXPERIENCES AT THE UNIVERSITY CLINICAL CENTER OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

¹ University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²University of Banja Luka, Faculty of Medicine Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³ Department of Esophagogastric Surgery, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁴ University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Introduction: Preparing patients for bariatric surgery requires multidisciplinary approach,

with the aim of comprehensive strategy to provide a thorough evaluation of patients with obesity, prevent complications, greater efficiency of treatment and less likelihood of regaining weight. The aim of this paper was to examine the importance of the multidisciplinary approach in the evaluation of obese patients, as well as in the preparation for and the outcome of surgical obesity treatment

Material and methods: A retrospective study included 50 patients with obesity, with an average age of 41 ± 9.5 years and a body mass index (BMI) of 39.5 ± 11.4 kg/m². Laboratory analyses were performed, and through anamnesis and review of medical documentation, the duration of obesity, presence of comorbidities, and therapies used by the patients

Results: 35% of respondents reported a history of excess weight from early childhood; 15% of women stated that weight gain began during pregnancy; and 7% had been overweight for less than 5 years. 25% reported a family history of obesity. The most common complications were prediabetes, type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. With increasing BMI, the number of obesity-related complications and the stage of obesity also increased (Edmonton Obesity Staging System, EOSS).

A correlation was observed between BMI and the waist-to-height ratio ($r=0.20$, $p<0.001$), systolic blood pressure ($r=0.13$, $p<0.05$), HbA1c ($r=0.14$, $p<0.05$), LDL ($r=0.13$, $p<0.05$), and HOMA-IR ($r=0.21$, $p<0.001$). In 8 female patients, the surgical method of obesity treatment in the form of sleeve gastrectomy was performed. Before surgery, 5 patients had EOSS 1 and 3 patients had EOSS 2. After 6 months, the percentage of weight loss was between 15–20%.

Conclusion. The results of our study indicate that a multidisciplinary approach enables appropriate evaluation of obese patients, identification and treatment of complications.

UVOD

Gojaznost je hronična bolest, koja se ispoljava prekomjernim nakupljanjem masti u organizmu, koje može ugroziti zdravlje [1,2]. Broj osoba sa gojaznošću je u stalnom porastu, te se ova bolest svrstava u vodeće bolesti savremene civilizacije. Gojaznost je povezana sa više od 200 komorbiditeta poput hipertenzije, tipa 2 diabetesa, nekih vrsta karcinoma, depresije, metabolički povezane masne bolesti jetre, sindromom opstruktivne apnee u spavanju, reproduktivnim poremećajima i bolestima koštano-zglobnog sistema [2]. Liječenje gojaznosti je veoma kompleksan proces i zahtijeva multidisciplinarni pristup [3]. Ciljevi liječenja gojaznosti moraju biti definisani u odnosu na komorbiditete i komplikacije gojaznosti [3-6]. Promjena načina života, primjena dijetnog režima, fizička aktivnost, bihejvioralna terapija, farmakološko i hiruško liječenje (metabolička, odnosno barijatrijska hirugija) su metode u liječenju gojaznosti [7-12].

Barijatrijska hirugija je najefikasniji, ali i najinvazivniji tretman za liječenje gojaznosti. Ova vrsta hirurgije koristi različite tehnike za smanjenje volumena želuca ili ograničavanje apsorpcije hranjivih materija iz creva ili kombinaciju oba [13,14].

Priprema bolesnika za izvođenje barijatrijske hirurgije je kompleksna i multidisciplinirana. Multidisciplinarni pristup u barijatrijskoj hirurgiji je sveobuhvatna strategija koja uključuje tim zdravstvenih stručnjaka koji rade zajedno kako bi pružili holističku njegu pacijentima prije, tokom i poslije operacije, sa ciljem sveobuhvatne evaluacije bolesnika sa gojaznosti, sprečavanja komplikacija, veće efikasnosti i manje vjerovatnoće ponovnog dobijanja u težini [14-16]. S tim u vezi u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srpske oformljen je multidisciplinarni tim u čijem radu učestvuju endokrinolog, kardiolog, pulmolog, psihijatar, gastroenterolog, anesteziolog, hirurg i nutricionista.

Cilj rada je bio da se ispita značaj uloge multidisciplinarnog pristupa u evaluaciji bolesnika sa gojaznosti, te u pripremi i ishodu hiruškog liječenja gojaznosti.

METODE

Retrospektivna studija obuhvatila je 50 bolesnika sa gojaznošću koji su pregledani u endokrinološkoj ambulanti Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske 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 Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci. Bolesnici su sa primarnog nivoa upućeni u endokrinološku ambulantu radi evaluacije gojaznosti i izbora terapijskog modaliteta. Kriterijumu za uključenje u studiju bili su: starost ispitanika preko 18 godina, indeks tjelesne mase (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 30 kg/m². U endokrinološkoj ambulanti svim ispitanicima su izmjereni antropometrijski parametri: tjelesna visina i težina (izračunat je BMI), obim struka (i izračunat odnos obima struka i visine - waist to height ratio, WtHR). Rađene su sljedeće analize krvi: kompletna krvna slika, šećer, insulin, kreatinin, ukupni kolesterol, trigliceridi, lipoproteini visoke gustine (high density lipoprotein, HDL), lipoproteini niske gustine (low density lipoprotein, LDL), alanin aminotransferaza (ALT), asparatna amino-transferaza (AST), a kod bolesnika sa dijabetesom glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}). Pomoću elektronskog kalkulatora izračunavan je HOMA index. Primjenom Edomont Obesity Stage System (EOSS) bolesnici su klasifikovani prema stepenu gojaznosti. Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja gojaznosti, prisustvo komorbiditeta i terapija koju su bolesnici koristili. Na osnovu kliničkog nalaza i laboratorijskih analiza bolesnici su upućivani na dalju dijagnostiku i evaluaciju članovima multidisciplinarnog tima za gojaznost koga pored endokrinologa čine još i kardiolog, pulmolog, psihijatar, gastroenterolog, anesteziolog, hirurk i nutricionista. U sklopu dodatne obrade bolesnika prema procjeni kardiologa rađen je N terminalni dio pro B tipa natriuretskog peptida (NT pro BNP), ehokardiografija i ergospirometrija. Prema procjeni pulmologa bolesnicima su dodatno rađeni i acidobazni status, spirometrija i poligrafija. Primjenom STOP-BANG skora procjenjivan je rizika za sindrom opstruktivne apnee u snu. Prema procjeni gastroenterologa bolesnicima su dodatno rađeni ultrazvuk abdomena, ezofagogastroduodenoskopija i Fibroscan jetre. Kod bolesnika kojima je indikovana barijatrijska hirurgija preoperativno su urađene dodatne laboratorijske analize iz seruma: željezo, ukupni kapacitet vezivanja željeza (total iron binding capacity, TIBC), slobodni kapacitet vezivanja željeza (unsaturated iron binding capacity, UIBC), feritin, folna kiselina, vitamin D, vit B12, te antigen H. pylori iz fecesa. Indikacije za barijatrijsku hirurgiju bile su: indeks tjelesne mase >40 kg/m² ili indeks tjelesne mase iznad 35 kg/m² sa komorbiditetima kada se očekuje poboljšanje komorbiditeta nakon operativnog zahvata ili osobe sa indeksom tjelesne mase od >30 kg/m² sa dijabetesom tip 2 ili hipertenzijom koji ne odgovaraju na konzervativnu terapiju.

Ovaj operativni zahvat se razmatrao na individualnoj osnovi kod osoba od 18 do 60 godina starosti, kod kojih nema kontraindikacija za laparaskopske operacije, i kod kojih je konvencionalno liječenje završeno ili nije dalo očekivani rezultat. Preduslov za hirurško liječenje gojaznosti bio je da je pacijent prethodno konzervativnim metodama smanjio tjelesnu težinu najmanje 5% ili da je ranije smanjivao pa ponovno povećavao tjelesnu težinu.

Rezultati rada su predstavljeni kao aritmetička $\pm$ standardna devijacija(SD). Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korištena je *Spearman*-ova neparametarska korelacija. Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je sljedeći *software*: *IBM SPSS Statistics 21.0*.

REZULTATI

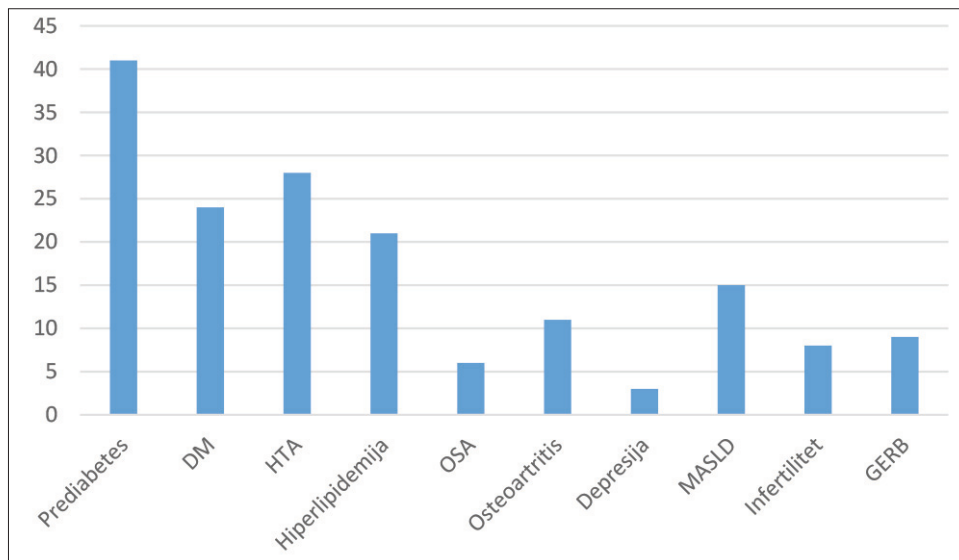
Bolesnici u ovom istraživanju su bili srednje životne dobi (41 ± 9.5 godina), uz nešto veći udeo žena ($n=27$). Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika su prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika

Parametar	X $\pm$ StD
Pol, M/Ž	23/27
Dob, godine	41 ± 9.5
BMI, kg/m ²	39.5 ± 11.4
WtHR	0.7 ± 0.1
Glikemija, mmol/l	6.1 ± 1.1
HOMA index	3.4 ± 0.7
Kreatinin, μ mol/l	95.2 ± 14.3
AST, U/L	25.1 ± 4.6
ALT, U/L	28.3 ± 5.9
Ukupni holesterol, mmol/l	5.8 ± 1.4
HDL, mmol/l	0.9 ± 0.3
LDL, mmol/l	3.8 ± 0.8
Tg, mmol/l	2.4 ± 0.9
TA sistolni, mmHg	139.5 ± 21.3
TA dijastolni, mmHg	87.2 ± 13.5
STOP-BANG skor	3.1 ± 0.5

BMI- *Body Mass Index* (indeks tjelesne mase), **WtHR-** Weist to height ratio (obim struka i visine), **HDL-** lipoproteini visoke gustine, **LDL-**lipoproteini niske gustine, **Tg-** trigliceridi, **ALT-**alanin aminotransferaza, **AST-** asparatat amino-transferaza , **TA** –krvni pritisak, **STOP Bang** skor- skor za obstruktivnu apneu u spavanju, **HOMA** indeks- Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistence (indeks homeostatske procjene rezistencije na insulin), **X** – srednja vrijednost, **StD** - standardna devijacija

35% ispitanika anmnestički je dalo podatak da je od ranog djetinjstva ima prekomjernu tjelesnu težinu, 15% žena je navelo da je dobijanje u težini počelo tokom trudnoće, dok je 7% imalo prekomjernu tjelesnu težinu kraće od 5 godina. Njih 25% je imalo prisustvo gojaznosti u porodičnoj anamnezi. Najčešće komplikacije gojaznosti bile su prediabetes, tip 2 diabetesa, hipertenzija i hiperlipidemija. Na grafikonu 1 su prikazani komplikacije gojaznosti.



Grafikon 1. Komplikacije gojaznosti izražene u %

Sa porastom BMI rastao je i broj komplikacija gojaznosti i stepen EOSS. Uočena je povezanost BMI sa odnosom obima struka i visine ($r=0.20$, $p<0.001$), sistolnim krvnim pritiskom ($r=0.13$, $p<0.05$), HbA1c ($r=0.14$, $p<0.05$), LDL ($r=0.13$, $p<0.05$) i HOMA-IR ($r=0.21$, $p<0.001$).

Svim pacijentima je savjetovan dijetni režim uz umjerenu fizičku aktivnost. Kod 10 ispitanika je već pri prvom pregedu savjetovana farmakološka terapija jer su prethodno već bili na dijetnom režimu, a imali su i više od 3 komplikacije gojaznosti. Nakon 3 mjeseca rađena je evalucija. Bolesnici koji nisu postigli gubitak u težini od 5% savjetovana je farmakološka terapija. 26% bolesnika imalo je dijabetes i kod njih 7 je korigovana terapija. Prepručeni su lijekovi koji pored regulacije glikemije utiču i na redukciju tjelesne težine. Nakon 6 mjeseci praćenja kod 9 ispitanika je indicovana hiruška metoda liječenja gojaznosti.

Kod 8 ispitanika urađena je hirurška metoda liječenja gojaznosti u vidu sleeve gastrektomije. Kod 1 bolesnice tokom obrade za barijatrijsku hirurgiju i pored ispunjenih kriterija u vidu BMI, gubitka od 5% u tjelesnoj težini utvrđeno je prisustvo OSA, te je indicovana primjena aparat za potpomognuto disanje (*Continous Positive Air Pressure, CPAP*) i reevalucija nakon 3 mjeseca. Postoperativno 1 bolesnica je imala pseudomembranozni kolitis, dok postoperativne komplikacije barijatrijske hirurgije nisu bile prisutne. Prije operativnog zahvata 5 bolesnica su i male EOSS 1 i 3 bolesnice EOSS 2.

U Tabeli 3 su prikazane demografske i kliničke karakteristike bolesnika prije i 6 mjeseci nakon barijatrijske hirurgije. Nakon 6 mjeseci procenat gubitka tjelesnoj težini bio je od 15-20%. Uočeno je staistički značajno poboljšanje parametara glikemije, lipida i kardiopulmonalnog kapaciteta.

Tabela 3. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prije i 6 mjeseci nakon operacije

Parametar	Na početku X ± StD	Nakon 6 mjeseci X ± StD	P
Dob, godine	40 ± 2.1	40.7 ± 1.9	nz
Tjelesna težina, kg	112.8 ± 14.3	94.3 ± 9.5	<0.001
BMI, kg/m ²	42.03 ± 8.4	37.5 ± 8.1	<0.001
Glikemija, mmol/l	6.2 ± 0.8	5.6 ± 0.8	<0.05
HOMA index	4.2 ± 1.3	2.6 ± 0.9	0.001
Kreatinin, μmol/l	96.8 ± 7.1	95.2 ± 15.6	nz
Ukupni kolesterol, mmol/l	5.9 ± 1.8	5.6 ± 2.1	nz
HDL, mmol/l	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.3	nz
LDL, mmol/l	3.9 ± 1.1	3.8 ± 1.5	nz
Tg, mmol/l	2.9 ± 0.9	2.7 ± 0.6	nz
TA sistolni, mmHg	145.5 ± 21.3	135.5 ± 12.5	<0.05
TA dijastolni, mmHg	95.2 ± 13.5	82.6 ± 15.3	<0.05
VO ₂ na pragu (ml/kg/min)	18.8 ± 3.4	21.5 ± 11.4	<0.001
PeakVO ₂ (ml/kg/min)	21.1 ± 3.2	24.3 ± 3.1	<0.001
VE/VCO ₂ slope	25.1 ± 2.8	23.2 ± 2.4	<0.001

BMI- *Body Mass Index* (indeks tjelesne mase), **WtHR-** Weist to height ratio (obim struka i visine), **HDL-** lipoproteini visoke gustine, **LDL-**lipoproteini niske gustine, **Tg-** trigliceridi, **TA** –krvni pritisak, **HOMA indeks-** Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (indeks homeostatske procjene rezistencije na insulin), **VO₂** – potrošnja kiseonika; **Peak VO₂** – vršna potrošnja kiseonika; **VE/VCO₂ slope** – ventilatorna efikasnost, **X** – srednja vrijednost, **StD** - standardna devijacija, **p** –statistička značajnost, **nz** –nije značajno

DISKUSIJA

Barijatrijska hirurgija je skup hirurških metoda za liječenje gojaznosti kada drugi tretmani poput dijeta, povećane fizičke aktivnosti, promena ponašanja i lekova nisu dali očekivane rezultate [3]. Dve najčešće hirurške metode su sleeve gastrektomia i gastrični bajpas [14,15]. Multidisciplinarni pristup u barijatrijskoj hirurgiji je sveobuhvatna strategija koja uključuje tim zdravstvenih stručnjaka koji rade zajedno s ciljem svobuhvatne evaluacije bolesnika sa gojaznosti, sprečavanja komplikacija, veće efikasnosti liječenja i

manje vjerovatnoće ponovnog dobijanja u težini [3,14].

Prije dvije godine u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske započet je proces realizacije barijatrijske hirurgije. U sklopu toga a i radi bolje evaluacije bolesnika sa gojaznošću oformljen je mutidisciplinarni tim za evaluaciju, liječenje i praćenje ovih pacijenata.

U ovom istraživanju su prikazani rezultati bolesnika koji su se inicijalno javili endokrinologu na pregled radi gojaznosti. Kod više od polovine bolesnika utvrđeno je prisustvo komplikacija gojaznosti. Komplikacije gojaznosti kod naših ispitanika su bile slične komplikacijama koje su pokazali i drugi autori. Sa porastom BMI rastao je i broj komplikacija gojaznosti, što je potvrđeno i u drugim studijama [2]. RESOURCE studija koja je sprovedena u 6 evropskih država pokazala je da su najčešće komplikacije gojaznosti bile hipertenzija, hiperlipidemija i tip 2 dijabetesa. Ispitanici sa BMI >40 kg/m² u ovoj studiji su imali višestruke komplikacije gojaznosti [17]. Porast broja komplikacija sa porstom BMI pokazao je i Diviuno u svojoj studiji a ove komplikacije su bile povezane i sa većim troškovima liječenja [18].

Gierach i saradnici su uočili povezanost BMI sa parametrima krvnog pritiska, glikemije i obimom struka, kao što je uočeno i u našem rezultatu [19].

Liječenje gojaznosti imaju šire ciljeve od samog gubitka težine i uključuju prevenciju, rješavanje ili poboljšanje komplikacija povezanih sa gojaznošću, bolji kvalitet života i mentalno blagostanje, i poboljšanje fizičkog/socijalnog funkcionisanja i kondicije.

Indikacije za barijatrijsku hirurgiju u našoj ustanovi su u skladu sa Evropskim preporukama udruženja za proučavanje gojaznosti [3]. Također u skladu sa ovim preporukama **urađena je preoperativna i postoperativna evaluacija.** Postoperativno pored redukcije u tjelesnoj težini postignuta je normoglikemija bez farmakološke terapije za dijabetes, smanjenje broja antihipertenziva u terapiji. Svim bolesnicima postoperativno je omogućeno kontinuirano praćenje od strane endokrinologa. Barijatrijska hirurgija kao vid operativnog lečenja naziva se i „metaboličkom hirurgijom“ jer smanjenje tjelesne težine pozitivno utiče na komorbiditete kao što su arterijska hipertenzija, metabolički sindrom, diabetes mellitus, hiperlipidemija i sleep apnea sindrom [14-16]. Osim smanjenja tjelesne težine nakon operativnog zahvata uočeno je poboljšanje metaboličkih parametara, funkcionalnog statusa i mentalnog stanja, što je pokazano u brojnim studijama [20,21].

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je multidisciplinarnim pristupom omogućena sveobuhvatna evaluacija bolesnika sa gojaznosti, utvrđivanje komplikacija i liječenje istih. I pored kompleksnosti ovakavog pristupa, on omogućava adekvatan izbor bolesnika za barijatrijsko liječenje, njihovu pripremu i dalje praćenje.

LITERATURA

1. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131-136. doi: 10.1159/000497124.
2. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2023 May 4]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>

3. Busetto L, Dicker D, Frühbeck, G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med* 30, 2395–2399 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3>
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721
5. Brix JM, Andersen B, Aydinkoc-Tuzcu K, Beckerhinn P, Brossard-Eitzinger A, Cavini A, et al. Overweight and obesity in adults: general principles of treatment and conservative management. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 6):706-720. doi: 10.1007/s00508-023-02270-9.
6. Cooper AJ, Gupta SR., Moustafa AF, Chao AM. Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment. *Curr Obes Rep* 2021; 10, 458–466. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00453-x>
7. Yanovski SZ, Yanovski JA. Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med*. 2024 Jul 1;184(7):818-829. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.8526.
8. Rodrigues Silva Sombra L, Anastasopoulou C. Pharmacologic Therapy for Obesity. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562269/>
9. Coutinho W, Halpern B. Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetol Metab Syndr* 16, 6 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01233-4>
10. Kosmalski M, Deska K, Bąk B, Różycka-Kosmalska M, Pietras T. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity—Present and Future. *Healthcare* 2023, 11, 433. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030433>
11. Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T, Poon JL, Kan H. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: A systematic literature review. *Obes Rev*. 2021;22(11):e13326. doi: 10.1111/obr.13326
12. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):259-269. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8. Epub 2021 . Retraction in: *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1321. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00318-0.
13. Frigolet ME, Dong-Hoon K, Canizales-Quinteros S, Gutiérrez-Aguilar R.. Obesity, adipose tissue, and bariatric surgery. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77:3–14. doi: 10.24875/BMHIM.19000115.
14. Rajeev ND, Samaan JS, Premkumar A, Srinivasan N, Yu E, Samakar K. Patient and the Public’s Perceptions of Bariatric Surgery: A Systematic Review. *J Surg Res*. 2023;283:385-406. doi: 10.1016/j.jss.2022.10.061.
15. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020 Sep 1;324(9):879-887. doi: 10.1001/jama.2020.12567.
16. Eisenberg D, Shikora SA, Arts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(12):1345-1356. doi: 10.1016/j.soard.2022.08.013.
17. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV et al. Obesity-related complications, healthcare resource use and weight loss strategies in six European countries: the RESOURCE survey. *Int J Obes* 47, 750–757 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01325-1>
18. Divino V, Ramasamy A, Anupindi VR, Eriksen KT, Olsen AH, DeKoven M et al. Complication-specific direct medical costs by body mass index for 13 obesity-related complications: a retrospec-

tive database study. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(2):210-222. doi: 10.18553/j

19. Gierach M, Gierach J, Ewertowska M, Arndt A, Junik R. Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome. *ISRN Endocrinol*. 2014:514589. doi: 10.1155/2014/514589
20. Chacon D, Bernardino T, Geraghty F, Carrion Rodriguez A, Fiani B, Chadhaury A et al. Bariatric Surgery With Roux-En-Y Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy for Treatment of Obesity and Comorbidities: Current Evidence and Practice. *Cureus*. 2022;14(6):e25762. doi: 10.7759/cureus.25762.
21. Gulinac M, Miteva DG, Peshevska-Sekulovska M, Novakov IP, Antovic S, Peruhova M et al. Long-term effectiveness, outcomes and complications of bariatric surgery. *World J Clin Cases*. 2023;11(19):4504-4512. doi: 10.12998/wjcc.v11.i19.4504

NOVI TERAPIJSKI MODALITET U LIJEČENJU BENIGNIH ČVOROVA ŠTITASTE ŽLIJEZDE

Milena Brkić^{1,2}, Bulent Cekic³, Valentina Soldat-Stanković^{1,4}, Aleksandra Marković^{1,4}, Gabrijela Malešević^{1,4}, Bojana Carić^{1,4}, Ivona Risović^{1,4}, Mirsada Terzić⁵, Jelena Malinović Pančić^{1,4}, Tamara Dojčinović^{1,4}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina ²Privatna zdravstvena ustanova „Talmma medic“, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina ³Odjel za radiologiju, Univerzitetska bolnica za obuku i istraživanje u Antaliji, Antalija, Turska ⁴Interna Klinika – odjeljenje Endokrinologije, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina ⁵Privatna zdravstvena ustanova „Muminović“, Bihać, Federacija Bosne i Hercegovine, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Iako je većina čvorova štitne žlijezde benigna, liječenje može biti indikovano radi ublažavanja simptoma, rješavanja estetskih problema ili smanjenja straha u vezi s mogućom malignom transformacijom. Minimalno invazivne, nehirurške tehnike, poput laserske ablacije (LA) i radiofrekventne ablacije (RFA), već su etablirane opcije. Mikrotalasna ablacija (MWA) se u posljednje vrijeme pojavila kao alternativa, nudeći kraće trajanje zahvata, veću zonu ablacije i smanjen efekt širenja toplote u poređenju s RFA.

Cilj: Procijeniti promjene u zapremini čvorova nakon mikrotalasne ablacije i utvrditi moguće intra i postproceduralne komplikacije.

Metode: Ova presječna studija obuhvatila je 39 pacijenata s benignim čvorovima štitaste žlijezde volumena ≤ 50 ml koji su bili podvrgnuti MWA između oktobra 2022. i decembra 2024. Zapremina čvorova mjerena je prije zahvata, te nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Za procjenu promjene zapremine korišten je Wilcoxon Signed Ranks test. Bilježene su komplikacije tokom i nakon zahvata.

Rezultati: Prosječna zapremina čvorova iznosila je $10,08 \pm 11,01$ ml na početku, $4,51 \pm 5,79$ ml nakon 3 mjeseca, $2,37 \pm 3,25$ ml nakon 6 mjeseci i $1,07 \pm 1,61$ ml nakon 12 mjeseci, što odgovara prosječnim procentima smanjenja zapremine od 62,42%, 78,83% i 89,17%, redom. Sva smanjenja zapremine bila su statistički značajna ($p = 0,000$). Nisu zabilježene ozbiljne komplikacije. Najčešći manji neželjeni efekti bili su nelagodnost (84,6%), blaga bol (30,77%) i otok (20,51%).

Zaključak: MWA je sigurna, efikasna i potencijalna metoda prve linije za smanjenje veličine simptomatskih benignih čvorova štitne žlijezde uz minimalan rizik od ozbiljnih komplikacija.

Ključne riječi: benigni čvor štitaste žlijezde, minimalno invazivne tehnike, komplikacija

NOVEL THERAPY FOR BENIGN THYROID NODULES

¹University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²Private Health Institution „Talmma medic“ Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³Department of Radiology, University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey; ⁴Internal Clinic – Department of Endocrinology, University Clinical Center of Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina;

ABSTRACT

Background: Although most thyroid nodules are benign, treatment may be indicated to alleviate symptoms, address cosmetic concerns, or reduce patient anxiety about malignancy. Minimally invasive, non-surgical techniques such as laser ablation (LA) and radiofrequency ablation (RFA) are established options. Microwave ablation (MWA) has recently emerged as an alternative, offering shorter treatment time, larger ablation zones, and reduced heat diffusion compared with RFA.

Objective: To evaluate changes in nodule volume after microwave ablation and assess potential intra- and post-procedural complications.

Methods: This cross-sectional study included 39 patients with benign thyroid nodules measuring volume ≤ 50 ml who underwent MWA between October 2022 and December 2024. Nodule volumes were measured before the procedure and at 3, 6, and 12 months post-treatment. The Wilcoxon Signed Ranks test was used to evaluate volume changes. Complications during and after the procedure were recorded.

Results: Mean nodule volumes were 10.08 ± 11.01 mL at baseline, 4.51 ± 5.79 mL at 3 months, 2.37 ± 3.25 mL at 6 months, and 1.07 ± 1.61 mL at 12 months, corresponding to mean volume reduction rates of 62.42%, 78.83%, and 89.17%, respectively. All volume reductions were statistically significant ($p = 0.000$). No major complications occurred. Minor effects included discomfort in 84.6% of patients, mild pain in 30.77%, and swelling in 20.51%.

Conclusion: MWA is a safe and effective method for reducing the size of symptomatic benign thyroid nodules, with minimal risk of serious complications.

Keywords: benign thyroid nodule, minimally invasive techniques, complications.

UVOD

Učestalost čvorova štitaste žlijezde u opšoj populaciji je u porastu, kao i broj pacijenata kojima je potencijalno potrebna terapijska intervencija (1,2). Čak i ako je većina čvorova u štitastoj žlijezdi benigna, liječenje može biti potrebno kada izaziva subjektivne tegobe i psihološke nedoumice. Liječenje benignih tiroidnih nodusa (BTN) do posljednjih godina bilo je ograničeno na hirurški zahvat, liječenje radioaktivnim jodom ili praćenje, što je često povezano sa komplikacijama i ožiljcima. Posljednjih godina razvijene su nehirurške minimalno invazivne tehnike (MITT) koje se izvode ambulantno za liječenje ove patologije (3,4). Tehnički, ili elektroda-igla ili jedno ili više optičkih vlakana koja prenose lasersku svjetlost plasiraju se u čvor pod lokalnom anestezijom i ultrazvučnim vođenjem, kako bi se izazvalo brzo zagrijavanje ciljane zone. Zagrijavanje je praćeno koagulacionom nekrozom, a vremenom i fibrotičnim promjenama i progresivnim smanjenjem čvora. Ovo je povezano sa poboljšanjem ili nestankom simptoma, kao i sa poboljšanjem kvaliteta života. Pokazalo se da MITT značajno smanjuje volumen čvorova štitnjače, što dovodi do smanjenja kompresivnih simptoma (5-9). Klinički podaci i dalje rastu, otvarajući nova područja istraživanja. Jedno od ograničenja kvaliteta liječenja termičkom ablacijom je mogući ponovni rast tkiva čvora i potreba za ponovnim liječenjem zbog nedovoljnog smanjenja volumena i kontrole simptoma (10).

Mikrotalasna termička ablacija je minimalno invazivna tehnika koja se koristi za liječenje benignih čvorova štitnjače uništavanjem toplotom generisanom mikrotalasima (11). Tanka igla, vođena ultrazvukom, uvodi se izravno u čvor. Igla emitira mikrotalasnu energiju, što uzrokuje brzu vibraciju molekula vode u ciljanom tkivu, stvarajući toplotu. Ona uništava tkivo čvora, proces poznat kao ablacija. Tokom vremena, ablatirano tkivo tijelo apsorbira, što dovodi do smanjenja veličine čvora.

Primarni cilj ove studije bio je kvantifikovati efikasnost mikroatalasne ablacije u smanjenju volumena simptomatskih, benignih čvorova štitaste žlijezde tokom razdoblja od 3 do 12 mjeseci. Takođe, praćena je njena sigurnost i eventualna pojava ozbiljnih komplikacija tokom izvođenja ove metode koje se uobičajeno mogu pojaviti kao nuspojava tokom standardne hiruške procedure. Njena prednost kroz dosadašnja iskustva su: skraćanje vremena liječenja, veća zona ablacije, manji efekat širenja toplote (12). Ovo istraživanje će sa dosadašnjim iskustvom pokušati dati doprinos na značaj ove minimalno invazivne metode u kliničkoj praksi, na njenu jednostavnost u izvođenju, sigurnost za pacijenta i minimalni strah od tretmana kod pacijenata.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivni pregled medicinske dokumentacije proveden je u endokrinološkoj ambulanti kako bi se identificirali svi pacijenti koji su liječeni mikrotalasnom ablacijom čvorova štitaste žlijezde od oktobra 2022. do decembra 2024. Ova presječna studija obuhvatila je 39 pacijenata s benignim čvorovima štitne žlijezde veličine $\leq 50 \text{ cm}^3$.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata bili su: dva odvojena izvještaja o benignoj citološkoj aspiraciji tankom iglom (FNAC), lokalni simptomi kompresije i/ili kozmetički ili psihološki problemi uzrokovani benignim tiroidnim nodusima, volumen čvrstog prominentnog čvora $< 100 \text{ ml}$ koji uzrokuju strukturne i kozmetološke simptome ili psihološku anksioznost, odbijanje hirurškog liječenja ili netolerancija na operaciju i normalna funkcija štitaste žlijezde.

Pacijenti s malignim ili citološki neodređenim čvorovima dijagnostikovanim FNAC-om, substernalnom gušavošću, poremećajem koagulacije, teškom kardiopulmonalnom i jetrenom disfunkcijom, trudnoća i dojenje, čvorići praćeni makrokalcifikacijama ($> 1 \text{ cm}$), anamnezom zračenja vrata i alergijskom reakcijom na neki od lijekova koji se koriste tokom procedure isključeni su. Svaki pacijent je nepristrasno obaviješten od strane interventnog radiologa i endokrinologa o postupcima liječenja, anesteziji, svrsi liječenja, očekivanom ishodu, potencijalnim komplikacijama, troškovima i kontroli postupaka, te je zamoljen da ispuni formular o komorbiditetima, alergijama, dosadašnjem iskustvu sa anaestezijom i lijekovima.

Svi pacijenti potpisali su obrazac informisanog pristanka prije podvrgavanja MWA.

Podaci prikupljeni iz kartona uključivali su demografske podatke pacijenata (dob i pol), anamnezu pacijenta, fizikalni pregled i procjenu simptoma čvorova štitaste žlijezde, rezultate biopsija tankom iglom aspiracijske punkcije, laboratorijske vrijednosti uključujući TSH, slobodni T4 i slobodni T3 te mjerenja sa ultrazvučnih slika štitaste žlijezde i vrata. Prikupljena su i mjerenja čvora istog dana prije i poslije ablacije pomoću ultrazvuka, vrijednosti TSH, slobodnog T4, slobodnog T3, kao i kliničke bilješke o simptomima prije i poslije ablacije i komplikacijama postupka. Simptomi čvorova štitaste žlijezde procijenjeni su pomoću pitanja s binarnim odgovorima. Promjene volumena čvorova štitaste žlijezde u cm^3 mjerene su ultrazvukom nakon 3 mjeseca, 3 do 6 mjeseci, 6 do 12 mjeseci nakon MWA.

Oprema i preoperativne pripreme

Za ultrazvučno snimanje, FNAC vođenje, postupak termoablacije i kontrolnu procjenu ablatiranih nodula korišćen je ultrazvučni dijagnostički instrument sa kolor Dopplerom MINDRAY® DC-8Exp (MINDRAY, Shenzhen, Kina). Sonda je bila linearna sonda od 4-9 MHz za detekciju površinskih organa (YIGAO Microwave System Engineering Co., Ltd., Nanjing, provincija Jiangsu, Kina) i jednokratnom ablacijskom antenom s unutarnjim hlađenjem za ablaciju površinskih organa ECO-100AI3 (16 G, ukupna duljina: 10 cm, mikrovalni odašiljač udaljen od vrha osovine: 3 mm). Promatranje i bilježenje veličine nodusa, lokacije, sastava, ehogenosti, ruba, oblika, ehogenih žarišta, protoka krvi itd. proveden je kako bi se izradio odgovarajući MWA plan.

Korišćena je vizualna analogna ljestvica (s rezultatima u rasponu od 0 do 10) za procjenu simptoma kompresije vrata i disfagije. Procjenjen je kozmetički izgled s rezultatom od 1 do 4: 1: nema palpabilne mase; 2: palpabilna, ali nevidljiva masa; 3: kozmetički problemi pri gutanju; 4: kozmetički problemi. **Numerička skala za ocjenjivanje intenziteta bola označena brojevima od 0 do 10 korišćena je u istraživanju kao i verbalna skala za procjenu boli.**

MWA postupak

Pacijent je položen na leđa s potpuno otkrivenim vratom, a primijenjena je lokalna infiltracijska anestezija s 1% lidokainom. Za lezije blizu područja visokog rizika, npr. blizu dušnika, jednjaka, rekurentnog laringealnog živca i vratnih krvnih sudova, korištena je fiziološka otopina kao izolacijska tekućina za odvajanje područja visokog rizika od lezije i sprječavanje oštećenja okolnih važnih organa ili tkiva (13). Koža vrata probušena je iglom za špricu od 15 G. Postupak je započeo nakon što je MWA antena umetnuta u ciljani nodus kroz mjesto uboda. Ablacija nodula započeta je s donje strane i sistemski napredovala prema gore tehnikom povlačenja (14) sve dok ablatirani nodus nije bio potpuno prekriven hiperehogenim signalima. Provjeren je signal protoka krvi kako bi se potvrdila potpunost ablacije čvora.

Procjena efektivnosti mikrotalasne ablacije

Procjene boli i komplikacija provedene su odmah nakon mirotalasne ablacije i dokumentovane su u medicinskoj dokumentaciji. Naknadne kontrolne procjene zakazane su u intervalima od 3, 6 i 12 mjeseci nakon završetka ablacije. Ove kontrolne posjete obuhvaćale su sveobuhvatne procjene, uključujući preglede medicinske anamneze, fizikalne preglede i kompletan ultrazvuk vrata s Dopplerovom procjenom. Kontinuirano praćenje nuspojava bilo je sastavni dio protokola istraživanja. Volumen čvorova tiroidee, mjeren u mililitrima, određen je pomoću formule: Volumen čvora = Dužina (cm) × Širina (cm) × Dubina (cm) × $\pi/6$ (15). Za procjenu promjene veličine čvora, postotak smanjenja volumena čvora izračunat je pomoću jednadžine: $(1 - \text{Konačni volumen} / \text{Početni volumen}) \times 100$ (16). Analizirani su testovi funkcije štitaste žlijezde i simptomatologija, i prije i poslije zahvata. Analiza podataka i generiranje deskriptivne statistike provedeni su korištenjem SPSS programa.

REZULTATI

Tokom istraživanja koje je trajalo od oktobra 2022.godine do decembra 2024. godine ispitano je 39 ispitanika: 31 (79,49%) ispitanik je bio ženskog, a osam (20,51%) muškog

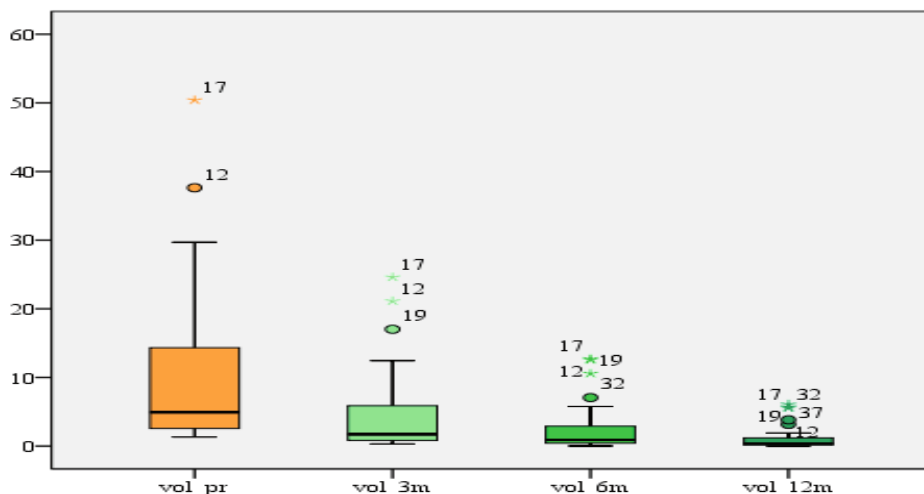
pola (tabela 1). Najmlađi ispitanik je imao 30 godina, a najstariji 83 godine. Prosječna starost ispitanika je 49,83 godine (ispitanici ženskog pola su bili prosječne starosti 49,37, a muškog pola 51,63 godine) (tabela 1). Primjenom Independent sample t testa nije dobijena statistički značajna razlika ($t = 0,394$, $p = 0,696$) starosti ispitanika (godine) u odnosu na pol ispitanika.

Tabela 1. Starost (godine) u odnosu na pol ispitanika

Pol	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Dev.
Ženski	31	30	75	47,00	49,37	13,364
Muški	8	31	83	49,50	51,63	18,345
Ukupno	39	30	83	48,00	49,83	14,277

Prije terapije vaskularizacija je evidentirana kod 22 (56,4%) ispitanika, dok nakon terapije ni kod jednog od ispitanika nije evidentirana vaskularizacija.

Minimalna vrijednost volumena kod pacijenata kod kojih je evidentiran solitaran parenhimatozni čvor prije terapije je bila 1,32 ml, a nakon tri mjeseca 0,30 ml, dok je nakon 6. i 12. mjeseci bila 0,01 ml (Grafikon 1). Maksimalna vrijednost volumena prije terapije je bila 50,4 ml, a nakon tri mjeseca 24,6 ml, nakon šest mjeseci bila 12,7 ml i nakon 12 mjeseci je bila 6,08 ml. Medijana volumena je bila 4,94 ml; 1,73 ml; 0,90 ml i 0,37 ml prije; nakon tri; nakon šest i nakon 12 mjeseci, respektivno (Grafikon 1).

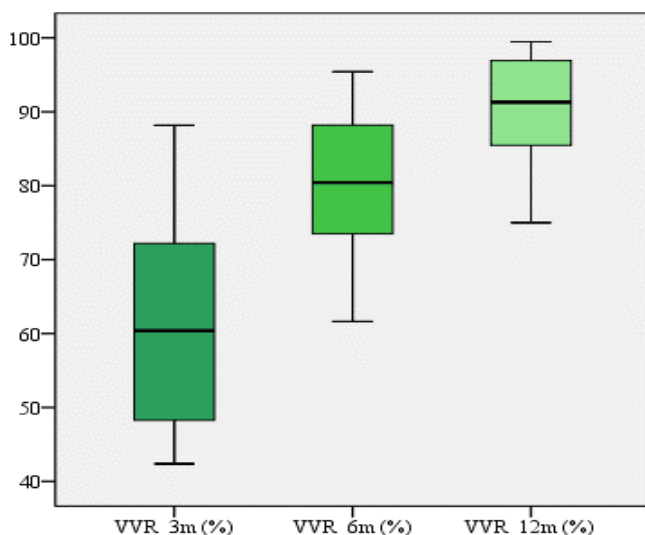


Grafikon 1. Volumen čvora (ml) prije procedure, 3, 6 i 12 mjeseci nakon procedure

Primjenom Wilcoxon Signed Ranks testa dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p = 0,000$) promjene volumena u svim vremenskim intervalima.

Minimalna procentualna promjena volumena kod pacijenata nakon tri mjeseca je bila 42,38%, a nakon šest mjeseci 61,63%, dok je minimalna vrijednost procentualne pro-

mjene volumena nakon 12 mjeseci bila 75%. Maksimalna vrijednost procentualne promjene volumena kod pacijenata nakon tri mjeseca je bila 88,18%, dok je maksimalna vrijednost procentualne promjene volumena kod pacijenata nakon šest mjeseci bila 95,42% i nakon 12 mjeseci je bila 99,47%. Prosječna vrijednost procentualne promjene volumena je bila 61,1751%; 80,0605% i 90,8995% nakon tri; nakon šest i nakon 12 mjeseci, respektivno. Medijana procentualne promjene volumena je bila 60,4%; 80,41% i 91,29% nakon tri; nakon šest i nakon 12 mjeseci, respektivno (Grafikon 2).



Grafikon 2. Promjena volumena nodusa (%) nakon 3, 6 i 12 mjeseci od sprovedene procedure

Primjenom Wilcoxon Signed Ranks testa dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p = 0,000$) procentualne promjene volumena u svim vremenskim intervalima.

Procjena simptoma nakon ablacije prikazana je u tabeli 2.

Tabela 2. Nelagoda, prisutnost bola, promuklost i otok nakon sprovedene procedure

Nelagoda	da	33 (84,6%)
	ne	6 (5,4%)
Prisutnost bola	da	27 (69,2%)
	ne	12 (30,8%)
Bol	ne	12 (30,8%)
	blag	19 (48,7%)
	umjeren	8 (20,5%)

Disfonija	da	2 (5,1%)
	ne	37 (94,8%)
Otok	da	8 (20,5%)
	ne	31 (79,5%)

Svih 39 pacijenata podvrgnuto je pregledu funkcije štitnjače prije MWA te nakon 3, 6 i 12 mjeseci nakon MWA, a nije bilo značajne varijacije u funkciji štitnjače u poređenju prije i poslije MWA.

DISKUSIJA

U ovom istraživanju praćena je efikasnost mikrotalasne ablacije (MWA) benignih simptomatskih čvorova, što je rezultovalo progresivnim smanjenjem volumena čvora od početne ablacije do 12 mjeseci nakon ablacije. U ovoj studiji, MWA-ja korišćena za liječenje BTN-sa i postigla je dobre terapijske efekte u jednogodišnjem praćenju što je u skladu sa prethodnim istraživanjima (17-19). Uočili smo da je prosječno smanjenje volumena bilo 91,29% nakon 12 mjeseci poslije mikrotalasne ablacije parenhimatoznih čvorova štitaste žlijezde. To se slaže s nalazima Rahala Júniora i saradnika, gdje je nakon godinu dana zabilježeno smanjenje volumena čvora štitnjače od oko 60% (20). Istraživanje Liu i sar. pokazalo je da je prosječni VRR (objasniti skracenicu) nodula bio je 93,2% odnosno 97,1% u dva trogodišnja praćenja (21).

U našoj studiji, minimalna vrijednost volumena čvora prije terapije je bila 1,32 ml, a nakon tri mjeseca 4 puta manja, dok je maksimalna vrijednost volumena čvora prije terapije bila 50,4 ml, tri mjeseca nakon ablacije bila je 2x manja, a nakon 6 mjeseci bila 4 x puta manja. Međutim, različiti su bili odgovori smanjenja volumena na izvedenu proceduru i nije bilo proporcionalno smanjenje volumena u komparaciji sa volumenom prije postupka. Takav trend se zadržao tokom svih intervala praćenja. Važno je napomenuti da veličina čvora nije jedini faktor uspjeha liječenja. Faktori koji bi mogli uticati na smanjenje volumena uključuju sastav i prokrvljenost čvora. U našoj studiji 22 pacijenta je imalo vaskularizovane čvorove prije intervencije što je moglo da utiče na rezultat ablacije. Dopplerovim efektom u ablatiranoj zoni nije uočena vaskularizacija kao dokaz dobro izvedene procedure.

Nisu svi čvorići štitaste žlijezde pogodni za trenutno dostupne minimalno invazivne postupke. Neki istraživači izvijestili su o dugoročnoj regresiji volumena, neadekvatnu marginalnu ablaciju kao uzrok mogućeg recidiva.

Smanjenje nodula također je bilo popraćeno poboljšanjem simptoma i kozmetičkog izgleda. U Yueovoj studiji (22), stopa potpunog nestanka bila je 30,7%. Pretpostavlja se da bi volumen i komponente čvorića mogli biti glavni faktori koji utiču na njihovu apsorpciju nakon MWA. Zbog precizne ablacije tretiranog čvora funkcija štitaste žlijezde bila je stabilna kod svih naših pacijenata kroz tokom 12 mjeseci praćenja pacijenta što je u skladu i sa studijom Jung Hwan Baeki saradnika (23).

Pilot studija u Sjedinjenim Državama pokazala je da je laserska ablacija u ambulantnim uvjetima sigurna i efikasna (24). Vrijednost mikrotalasne abacije ima prednost jer nudi skraćeno vrijeme oporavka, niže stope komplikacija i očuvanje funkcije tiroidee.

Nisu zabilježene komplikacije neposredno nakon zahvata, krvarenje i otežano gu-

tanje. Nije zabilježena hospitalizacija nakon mikrotalasne ablacije. Tokom ili nakon MWA nisu zabilježeni slučajevi ozbiljne ozljede jednjaka, grkljana, dušnika, infekcije, potkožnih opekotina ili oštećenja krvnih sudova što je u skladu i sa navedenim studijama. U konačnoj procjeni simptoma, svi tretirani pacijenti koji su imali nelagodu, otok, promuklost ili umjerenu bol izvijestili su da su se simptomi povukli 2 do 3 nakon nakon ablacije. Ponovljeni postupak ablacije zbog nedovoljnog povlačenja kompresivnih tegoba ili ponovnog rasta nodusa nije bio potreban. Nelagodu tokom intervencije je osjećao značajan broj pacijenata (84,6%) koja je isčezla odmah nakon intervencije što može dovesti u vezu sa strahom od intervencije.

U ovoj studiji bilo je ograničenja, broj pacijenata bio je malen, razdoblje praćenja zbog eventualnog recidiva trebalo bi biti duže. S obzirom na prvo kliničko iskustvo na našem području i na temelju rezultata naše studije zaključujemo da mikrotalasna ablacija pokazuje prihvatljivu i obećavajuću metodu liječenja BNT povezanu s manjom traumom i stopama komplikacija u odnosu na klinička iskustva od strane hiruškog zahvata.

ZAKLJUČAK

Mikrotalasna ablacija je kao novi terapijski modalitet pokazala se efikasnom u tretmanu simptomatskih benignih čvorova štitne žlijezde koji dovodi do značajnog smanjenja veličine ili isčezavanja nodula uz minimalan rizik od ozbiljnih komplikacija sa tendencijom da postane prva linija liječenja u kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. EA Zamora, S Khare, S Cassaro - StatPearls [Internet], 2023.
2. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules a review. *JAMA* (2018) 319(9):914–24.
3. Angeliki Chorti , Vangelis Bontinis , Georgios Tzikos at all. Minimally Invasive Treatments of Benign Thyroid Nodules:A Network Meta-Analysis of Short-Term Outcomes.*Thyroid*. 2023 Aug;33(8):950-964.
4. Yuan W, Di L, Yu X, Li J. Comparison of efficacy and safety of different minimally invasive therapies for thyroid nodules: A network meta-analysis. *Endocrine*. 2024 Sep;85(3):979-987.
5. Baek J H, Lee J H, Valcavi R, Pacella C M, Rhim H, Na D G. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol*. 2011;12(05):525–540. doi: 10.3348/kjr.2011.12.5.525.
6. Chytiris S, Teliti M, Croce L, Coperchini F, Grillini B, Cerutti M, Fonte R, Magri F, Rotondi M. Proficiency in performing radiofrequency ablation procedure for non-functioning benign thyroid nodules: a qualitative rather than quantitative matter. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 12;15:1399912,
7. Park HS, Baek JH, Park AW, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* (2017) 18:615–23.
8. Shin JH, Baek JH, Ha EJ, Lee JH. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: basic principles and clinical application. *Int J Endocrinol* (2012) 2012:919650.
9. Negro R, Greco G, Žarković M. Laser ablation for the treatment of nonfunctioning benign thyroid nodules: a single center, 10-year retrospective study. *Endocrine*. 2025 Sep;89(3):826-833.
10. Valcavi R, Tsimatropoulos P. Health-related quality of life after percutaneous radiofrequency abla-

- tion of cold, solid, benign thyroid nodules: a 2-year follow-up study in 40 patients. *Endocr Pract.* 2015;21(8):887–896.
11. Hyun Jin Kim , Jung Hwan Baek , Woojin Cho , Jung Suk Sim Long-term follow-up of the radio-frequency ablation of benign thyroid nodules: the value of additional treatment *Ultrasonography.* 2022 Jul 3;41(4):661–669.
 12. Zheng BW, Wang JF, Ju JX, Wu T, Tong G, Ren J. Efficacy and safety of cooled and uncooled microwave ablation for the treatment of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis (Review). *Endocrine* (2018) 62(2):307–17.
 13. Feng B, Liang P, Cheng Z, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: experimental and clinical studies. *Eur J Endocrinol* 2012;166:1031-7.
 14. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. Moving-shot versus fixed electrode techniques for radiofrequency ablation: comparison in an ex-vivo bovine liver tissue model. *Korean J Radiol.* 2014;15(6):836–843.
 15. Tingting Cui , Chunxiang Jin , Dan Jiao , Dengke Teng , Guoqing Sui Meta-analysis on MWA. Safety and efficacy of microwave ablation for benign thyroid nodules and papillary thyroid microcarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2019;118:58-64.
 16. Shi W, Cai W, Wang S, Gao Y, Yang R, Liu Q, Liu Y, Peng Y, Ni X. Safety and efficacy of microwave ablation for symptomatic benign thyroid nodules in children. *Eur Radiol.* 2024 Jun;34(6):3851-3860.
 17. Jia-Rui Du , Wen-Hui Li , Cheng-Hai Quan , Hui Wang , Deng-Ke Teng .Long-term outcome of microwave ablation for benign thyroid nodules: Over 48-month follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 1;13:941137.
 18. Kim JH, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al. 2017 thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean society of thyroid radiology. *Korean J Radiol* (2018) 19(4):632–55.
 19. Zhi X, Zhao N, Liu Y, Liu JB, Teng C, Qian L. Microwave ablation of benign nodules demonstrated significant volume reduction: review of its therapeutic indications and clinical results. *Int J Hyperthermia.* 2018 Aug;34(5):644-52.
 20. Antonio Rahal Junior, Priscila Mina Falsarella, Guilherme Falleiros Mendes Percutaneous laser ablation of benign thyroid nodules: a one year follow-up study. *Einstein (Sao Paulo).* 2018 Nov 29;16(4):eAO4279.
 21. Liu YJ, Qian LX, Liu D, Zhao JF. Ultrasound-guided microwave ablation in the treatment of benign thyroid nodules in 435 patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 ;242(15):1515-23.
 22. Yue W, Wang S, Wang B, Xu Q, Yu S, Yonglin Z, et al. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 222 patients. *Eur J Radiol.* 2013.;82(1):e11-6.
 23. Jung Hwan Baek , Jeong Hyun Lee , Roberto Valcavi , Claudio M Pacella , Hyunchul Rhim , Dong Gyu Na . Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules: Radiofrequency and Laser. *Korean J Radiol.* 2011 Aug 24;12(5):525–540.
 24. Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, Hodak SP, Huber TC, Hussain I, et al. General principles for the safe performance, training, and adoption of ablation techniques for benign thyroid nodules: an American thyroid association statement. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* (2023) 33:1150–70. American Thyroid Association Change in Thyroid Nodule Volume Calculator. Available online at: <https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-with-nodules/> (Accessed June 21, 2023).

MEDIKAMENTNI TRETMAN U DIJABETESU TIP 1. DOBIJA LI INZULIN TERAPIJSKE PARTNERE?

Bojana Carić^{1,2}, Milena Brkić¹, Gabrijela Malešević^{1,2}, Tamara Dojčinović^{1,2}, Jelena Malinović Pančić^{1,2}, Aleksandra Marković^{1,2}, Snježana Popović-Pejičić¹

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ²Klinika za unutrašnje bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Intenzivirana inzulinska terapija ostaje zlatni standard liječenja pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 1 (DMT1). Posljednjih godina, brojna istraživanja ukazuju na potencijalne koristi dodatnih, neinzulinskih terapija, prije svega agonista GLP-1 receptora (GLP-1 RA) i inhibitora natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2 inhibitori). Iako još uvijek nisu odobreni za upotrebu u DMT1, ove dvije grupe lijekova predstavljaju novu perspektivu, zbog kardioprotektivnog i renoprotektivnog efekta.

Mehanizam dejstva GLP-1 RA uključuje usporavanje pražnjenja želuca, smanjenje apetita, inhibiciju glukagona i poboljšanje insulinske senzitivnosti – efekti koji mogu biti korisni kod gojaznih pacijenata sa DMT1 ili kod onih sa izraženom insulinskom rezistencijom SGLT2 inhibitori (npr. dapagliflozin, empagliflozin) dodatno smanjuju glikozuriju, tjelesnu težinu i krvni pritisak, ali zahtijevaju pažljiv odabir pacijenata zbog rizika od euglikemijske ketoacidoze.

Kliničke studije pokazale su skroman, ali značajan efekat na smanjenje HbA1c, tjelesne mase i dnevne doze insulina. Ipak, terapija nosi i rizike, uključujući gastrointestinalne nuspojave u slučaju GLP-1 RA i povećan rizik od euglikemijske ketoacidoze u slučaju upotrebe SGLT2 inhibitora, posebno ako se neadekvatno titrira insulin.

Dodatno, finerenon, selektivni neselektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora, pokazuje renoprotektivne i kardioprotektivne efekte kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću i proteinurijom u dijabetesu tipa 2, a njegova potencijalna uloga u sprječavanju/liječenju dijabetične bolesti bubrega u DMT1 je predmet novih kliničkih studija. Statini imaju dokazanu korist kod pacijenata sa DMT1 koji imaju dislipidemiju ili povišeni kardiovaskularni rizik, odnosno dugotrajan DMT1.

Kombinacija ovih lijekova sa insulinom otvara nove terapijske mogućnosti za bolju kontrolu glikemije, redukciju komplikacija i poboljšanje kvaliteta života kod osoba sa DMT1, ali zahtijeva individualizovan pristup i multidisciplinarno praćenje.

Ključne riječi: DMT1, dodatna terapija, SGLT2 inhibitori, GLP 1 RA, finerenon

PHARMACOTHERAPY FOR TYPE 1 DIABETES. DOES INSULIN HAVE ADJUNCTIVE THERAPIES?

¹University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²University clinical center of the Republic of Srpska, Internal medicine clinic, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Intensified insulin therapy remains the gold standard in the management of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). In recent years, numerous studies have suggested potential benefits of adjunct, non-insulin therapies, particularly glucagon-like peptide-1 receptor ago-

nists (GLP-1 RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors). Although not yet approved for use in T1DM, these two drug classes offer new perspectives due to their cardioprotective and renoprotective effects.

The mechanism of action of GLP-1 RAs includes delayed gastric emptying, appetite suppression, glucagon inhibition, and improved insulin sensitivity—effects that may be especially useful in obese T1DM patients or those with pronounced insulin resistance. SGLT2 inhibitors (e.g., dapagliflozin, empagliflozin) additionally reduce glycosuria, body weight, and blood pressure but require careful patient selection due to the risk of euglycemic ketoacidosis.

Clinical studies have demonstrated modest but significant improvements in HbA1c, body weight, and daily insulin requirements. Nevertheless, therapy carries certain risks, including gastrointestinal side effects with GLP-1 RAs and an increased risk of euglycemic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors, particularly in the case of inadequate insulin titration.

Moreover, finerenone, a selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, has shown renoprotective and cardioprotective benefits in patients with chronic kidney disease and proteinuria in type 2 diabetes. Its potential role in preventing and treating diabetic kidney disease in T1DM is being investigated in ongoing clinical trials. Statins have proven benefits in T1DM patients with dyslipidemia, increased cardiovascular risk, or long-standing disease.

The combination of these therapies with insulin opens new therapeutic opportunities for improved glycemic control, reduction of complications, and enhanced quality of life in individuals with T1DM. However, their use requires an individualized approach and multidisciplinary follow-up.

Key words: DMT1, additional therapy, SGLT2 inhibitors, GLP 1 RA, finerenone

UVOD

Dijabetes melitus tipa 1 (DMT1) je hronično autoimuno oboljenje koje se najčešće javlja u djetinjstvu i ranoj odrasloj dobi, a karakteriše ga potpuni deficit inzulina usljed destrukcije beta-ćelija pankreasa [1]. Iako se istorijski DMT1 posmatrao kao bolest dominantno povezana s mikroangiopatijama, sve je više dokaza da kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok smrti kod ove populacije [2]. Osobe s DMT1 imaju dva do četiri puta veći rizik od ishemijske bolesti srca, moždanog udara i kardiovaskularne smrti u poređenju s opštom populacijom, i umiru 11 godina prije vršnjaka. [3, 4] Glavni patofiziološki mehanizmi kardiovaskularne bolesti u DMT1 uključuju hroničnu hiperglikemiju, oksidativni stres, disfunkciju endotela i ubranu aterosklerozu. [3] Kardiovaskularni rizik se značajno povećava s trajanjem bolesti, prisustvom hronične bolesti bubrega i lošom kontrolom bolesti. [2] Studije DCCT i EDIC su pokazale da intenzivirani terapijski režim ima dugoročan zaštitni efekat [5], ali i da čak i uz dobru kontrolu glikemije, kardiovaskularni rizik ostaje prisutan. Prema preporukama ADA [1] i ESC/EASD [6] osobama s DMT1 treba redovno procjenjivati kardiovaskularni rizik već nakon 10 godina trajanja bolesti. U DMT1, hronična hiperglikemija dovodi do oksidativnog stresa, inflamacije, disfunkcije endotela i akumulacije naprednih produkata glikacije (AGEs). Ovi mehanizmi doprinose ubranom razvoju ateroskleroze, čak i kod mladih pacijenata. Česti su poremećaji lipidnog profila a kardijalna autonomna neuropatija dodatno ugrožava kardiovaskularnu funkciju [7].

Pored hiperglikemije, kardiovaskularni faktori rizika uključuju i hipertenziju, dislipidemiju, mikroalbuminuriju/nefropatiju, inzulinsku rezistenciju, životne navike poput pušenja i fizičke neaktivnosti, te pozitivnu porodičnu anamnezu [3,7].

Rano prepoznavanje rizika za razvoj mikrovaskularnih komplikacija i kardiovaskularnih bolesti, agresivna prevencija i savremene terapije (farmakološke i tehnološke) mogu značajno poboljšati prognozu pacijenata sa DMT1. Terapija mora biti individualizovana, uz multidisciplinarni pristup [6,8]. Iako je osnov terapije u DMT1 egzogeni inzulin, istraživanja posljednjih godina ukazuju da određeni adjuvantni lijekovi, razvijeni za dijabetes tipa 2 (T2D), mogu imati potencijalnu korist i u DMT1. Među njima posebno mjesto zauzimaju agonisti GLP-1 receptora (GLP-1 RA), inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2 inhibitori), te metformin. S ciljem smanjenja kardiovaskularnog rizika, jasno je pozicionirana uloga statina u dislipidemiji u DMT1, uloga ACE inhibitora i beta-blokatora u tretmanu arterijske hipertenzije, a ispituje se uloga finerenona u renoprotekciji i kardio-protekciji pacijenata sa DMT1 [1].

AGONISTI RECEPTORA GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 U DIJABETESU TIP 1

Glukagonu sličan peptid 1 je inkretinski hormon koji se luči iz L-ćelija tankog crijeva kao odgovor na unos hrane. On stimulira sekreciju inzulina (glukoza-zavisno), inhibira lučenje glukagona, usporava pražnjenje želuca i smanjuje apetit i unos hrane.

Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 RA) oponašaju dejstvo prirodnog GLP-1, ali su farmakološki modifikovani kako bi bili otporniji na razgradnju enzima DPP-4. U T2D dokazano smanjuju HbA1c, telesnu masu i kardiovaskularni rizik [9]. Njihova primjena u DMT1 je i dalje predmet intenzivnog istraživanja.

Brojne studije su ispitivale efekte GLP-1 RA kod osoba sa DMT1, najčešće kao dodatak inzulinskoj terapiji [10-16].

Liraglutid je prikazao značajno smanjenja tjelesne mase i smanjenje dnevne doze inzulina, uz umjeren pad HbA1c. Međutim, zabilježen je povećan rizik od hipoglikemija uz dozu od 1.2 mg i povećan rizik od ketoze na dozu od 1.8 mg [10].

Novija ispitivanja ukazuju na potencijalnu korist semaglutida u DMT1, posebno kod osoba sa viškom telesne mase [11] pri čemu je tirzepatid pokazao još značajnije smanjenje mase [11, 13, 14]. Iako van preporuka, semaglutid i tirzepatid pokazali su bolje zadovoljstvo terapijom i poboljšanje metaboličkog profila [12, 15]. Eksenatid i dulaglutide su takođe ispitivani, ali s ograničenim i često varijabilnim rezultatima u DMT1.

Iako se ukupni učinci na HbA1c kreću od skromnih do umjerenih, efikasnost GLP-1 RA u redukciji telesne mase i dnevne doze inzulina je konzistentna u većini studija. Upotreba GLP-1 RA u DMT1 dovodi do smanjenja postprandijalnih glikemija, smanjuje potrebu za inzulinom, a samim tim i rizik od hipoglikemija. Dodatno, GLP-1 RA povoljno djeluju na sve parameter metaboličkog sindroma i poboljšavaju kardiovaskularne markere [12,16].

Dok su gastrointestinalne tegobe kod većine pacijenta prolazne, euglikemijska dijabetesna ketoacidiza (DKA) ostaje najznačajniji neželjeni efekat, koji često nastaje zbog smanjenja doze inzulina bez adekvatne edukacije pacijenta [16,17].

Na kraju treba ponoviti, da nedostaje regulatorno odobrenja - GLP-1 RA nisu zvanično odobreni za upotrebu u DMT1, te se trenutno njihova primjena mora procjenjivati individualno, uz multidisciplinarni pristup i pažljivo praćenje. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se potvrdila dugoročna efikasnost i bezbjednost.

INHIBITORI NATRIJUM-GLUKOZA KOTRANSPORTERA 2 (SGLT 2 INHIBITORI) U DIJABETESU TIP 1

SGLT2 inhibitori ostvaruju efekat reverzibilnom i selektivnom inhibicijom proteina SGLT 2 inhibitora, glavnog transportera natrijuma (Na) i glukoze. SGLT2 inhibicijom smanjuju se reapsorpciju glukoze i Na u proksimalnom tubulu bubrega, što dovodi do pojačanog izlučivanja glukoze urinom (glikozurija) uz efekat na glikemiju natašte i postprandijalnu glikemiju, ali i natriureze uz pojačanje osmotske diureze. Uz posljedično smanjenje glukotoksičnosti i povećanje isporuke natrijuma u distalni tubul, dolazi i do povećanja tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenja intraglomerularnog pritiska, što uz osmotsku direzu smanjuje volumni *preload* i *afterload*, što ima povoljan efekt na srčano remodelovanje i očuvanje bubrežne funkcije. Takođe, promovišući eliminaciju glukoze, dokazi iz prekliničkih studija sugerišu da SGLT-2 utiče na bubrežnu i srčanu fibrozu kroz različite mehanizme, uključujući poboljšanje hipoksije i oksidativnog stresa, smanjenje inflamatornih odgovora, podsticanje autofagije, regulaciju metabolizma i zaštitu kapilara [18, 19].

Kod bolesnika sa DMT1 dodavanje SGLT2 inhibitora na intenziviranu inzulinsku terapiju može smanjiti glikemiju nezavisno o inzulinom posredovanim mehanizmima, što sprječava hipoglikemiju ali istovremeno smanjuje potrebe za inzulinom [20].

Randomizovana istraživanja u T1DM pokazuju da je dodatak SGLT2 inhibitora dosljedno ali skromno snizio HbA1c, doveo do blagog do umjerenog gubitka tjelesne mase (obično 2–4 kg prosječno) i redukcije ukupne dnevne doze inzulina (u nekim radovima 10–20 % smanjenja potreba). To je klinički značajno kod pacijenata s prekomjernom težinom/visokim BMI.

U studiji DEPICT -1 i -2 dapagliflozin je pokazao smanjenje HbA1c, smanjenje težine i smanjenje doze inzulina ali veću učestalost genitalnih infekcija i veći rizik DKA, naročito kod viših doza i pri agresivnom smanjenju inzulina [21].

Ispitivanja empagliflozina kao dodatka intenziviranoj inzulinskoj terapiji u fazi 3 (EASE -2 i -3), empagliflozin u dozi od 2,5 mg uzrokovala je manje DKA, uz skromniji glikemijski benefit; više doze (10–25 mg) značajnije snižavaju HbA1c/tjelesnu masu, ali sa većim rizikom [22].

Sotagliflozin (SGLT1/2) u inTandem program je pokazao poboljšanje HbA1c, težine i postprandijalne glikemije ali i porast rizika za DKA [23, 24].

Glavni limitator primjene SGLT2 inhibitora je euglikemijska DKA [23]. Pod posebnim rizikom za razvoj euglikemijske DKA su pacijenti sa niskim indeksom tjelesne mase, sa niskom dozom inzulina, osobe na restriktivnoj i ketogenoj dijeti, dehidrirani pacijenti, pacijenti sa akutnom bolešću, pacijenti koji preskaču boluse, kao i oni koji konzumiraju alcohol. Edukacija i terapijski protokoli značajno umanjuju rizik za razvoj DKA [24, 25].

Kako bi se smanjio rizik za DKA, SGLT2 inhibitore ne treba uvoditi pacijentima koji u anamnezi imaju podatak o DKA, kod osoba sa niskim inzulinskim dozama ili kod onih sa strogim dijetama sa niskim unosom ugljenih hidrata. Pri uvođenju SGLT2 inhibitora, treba postepeno titrirati i smanjivati dozu inzulina [23, 24].

Kod pacijenta sa DMT1 koji koriste SGLT2 inhibitore, potrebna je edukacija o monitoring ketona, te u slučaju pojave ketona > 1mmol/L neophodno je dati korektivni inzulin, hidrirati pacijenta i obustaviti SGLT2 inhibitore do oporavka [24].

Kod pacijenata sa DMT1, potrebno je razmotriti primjenu SGLT2 inhibitora kod odraslih sa viškom težine, visokom dozom inzulina, lošim TIR uprkos optimalnoj inten-

zifikaciji i upotrebi tehnologije, bez podatka o DKA u ličnoj anamnezi, uz striktan plan nadzora [23-25].

METFORMIN U DIJABETESU TIP 1

Bez uticaja na autoimuni proces u patofiziologiji dijabetesa tipa 1, metformin na prvom mjestu djeluje kao inzulinski senzitajzer poboljšavajući osjetljivost ćelija na inzulin, što znači da tijelo može efikasnije koristiti egzogeni inzulin. Ovo je posebno važno kod pacijenata sa DMT1 koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili gojaznost, jer se kod njih često razvija inzulinska rezistencija. Istovremeno, kod gojaznih pacijenata, odnosno kod pacijenata sa izraženom inzulinskom rezistencijom, metformin može smanjiti ukupnu dnevnu dozu inzulina, što smanjuje rizik od hipoglikemije i olakšava kontrolu glikemije. Inhibirajući glukoneogenezu, metformin doprinosi boljoj kontroli nivoa šećera u krvi, posebno tokom noći [26, 27].

Poseban značaj upotrebe metformina kod osoba sa DMT1 je u liječenju sindroma policističnih jajnika (PCOS). PCOS je endokrini poremećaj koji pogađa žene, a karakterišu ga hormonalni disbalans, inzulinska rezistencija, gojaznost i problemi sa plodnošću. Žene koje imaju DMT1 i PCOS suočavaju se sa dvostrukim problemom, potrebne su im veće doze inzulina zbog inzulinske rezistencije povezane s PCOS-om a kontrola glikemije je otežana zbog hormonskih fluktuacija [28, 29].

Ključni benefit metformina kod pacijentica sa PCOSom je smanjenje inzulinske rezistencije. Metformin smanjuje inzulinsku rezistenciju, što direktno utiče na smanjenje potrebe za insulinom. Time se lakše postiže ciljane kontrola glikemije i smanjuje se rizik od debljanja.

Metformin ima efekat u regulaciji menstrualnog ciklusa i ovulacije, čime se povećavaju šanse za začeće.

Gubitak težine je ključan u liječenju PCOS-a i poboljšanju hormonalnog balansa. Metformin pomaže u smanjenju tjelesne težine, što dodatno poboljšava inzulinsku osjetljivost i opšte zdravstveno stanje [26,28].

Najveća i najduža randomizovana klinička studija sprovedena kod adultnih osoba sa T1DM i povišenim KV rizikom kojim je uveden metformin (REMOVAL), pokazala je trajni efekat metformina na tjelesnu težinu i LDL-holesterol, beznačajan efekat na HbA1c, te usporavanje progresije karotidne intima-media debljine kao surrogata ateroskleroze [30].

Njegova upotreba omogućava bolju kontrolu glikemije, smanjenje doze inzulina i, kod žena značajno poboljšanje simptoma PCOS-a. Odluku o uključivanju metformina u terapiju mora donijeti ljekar, uzimajući u obzir specifičnosti svakog pacijenta [29].

FINERENON U DIJABETESU TIP 1

Finerenon je nesteroidni, selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora, odobren je za liječenje pacijenata s hroničnom bubrežnom bolešću povezanom s dijabetesom tipa 2. Kod dijabetesa tipa 2, visok nivo šećera u krvi i inzulinska rezistencija dovode do sistemske upale i fibroze (stvaranja ožiljnog tkiva), što oštećuje bubrege i kardiovaskularni sistem. Ključnu ulogu u ovom procesu igra hiperaktivacija mineralokortikoidnih receptora (MR). Kada se MR hiperaktiviraju, dolazi do povećane proizvodnje citokina i drugih proinflamatornih molekula. Dolazi do nakupljanja kolagena i stvaranja ožiljnog tkiva, što narušava strukturu i funkciju bubrega i srca [4,31]. Za razliku od starijih diuretika koji

također blokiraju MR (kao što je spironolakton), finerenon ima prednost jer ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru u CNS, što smanjuje rizik od nekih nuspojava. On efikasno blokira štetne efekte hiperaktivacije MR-a, smanjujući upalu i fibrozu i na taj način štiteći bubrege i srce od daljnjeg oštećenja [31, 32]. Klinička istraživanja, poput studija FIDELIO-DKD i FIGARO-DKD, dokazala su da finerenon smanjuje rizik od napredovanja bubrežne bolesti i kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s DMT2 [33, 34].

Iako se dijabetes tipa 1 prvenstveno karakteriše nedostatkom inzulina, a ne inzulinskom rezistencijom, hiperglikemija i hipertenzija, također dovode do sistemske upale i oštećenja bubrega i srca. Ove komplikacije se razvijaju kroz isti patofiziološki mehanizam hiperaktivacije mineralokortikoidnih receptora kao i kod DMT2 [35]. Zbog toga se finerenon nameće kao obećavajući lijek za prevenciju i liječenje bubrežne i kardiovaskularne bolesti kod osoba s DMT1. Pretpostavlja se da bi finerenon mogao smanjiti proteinuriju jer smanjenjem upale i fibroze u bubrežima, finerenon može smanjiti izlučivanje proteina urinom, što je ključni pokazatelj oštećenja bubrega [31, 35].

Blokiranjem štetnih efekata MR-a, može usporiti napredovanje bubrežne bolesti, odgađajući potrebu za dijalizom ili transplantacijom. Pored bubrežnih, finerenon može smanjiti i rizik od srčanih komplikacija, uključujući infarkt miokarda i moždani udar [33, 34]. Teorijski, zbog antifibrotičnog/antiinflamatornog djelovanja na bubrege i srce, može biti obećavajuć za T1DM sa albuminurijom/CKD, ali primjena je za sada *off-label* i treba je ograničiti na specijalističke centre/kliničke studije, uz strogo praćenje kalijuma i bubrega te kombinovanje sa ACEi/ARB prema smjernicama nefroprotekcije. Potrebno je provesti veće, kontrolisane, randomizovane studije kako bi se potvrdila njegova efikasnost i sigurnost u ovoj populaciji pacijenata.

STATINI U DIJABETESU TIPU 1

Statini su temelj primarne i sekundarne KV prevencije kod T1DM sa povećanim rizikom. Iako većina RCT-ova statina je u T2DM ili mješovitim populacijama, opservacione kohorte T1DM pokazuju redukciju KV događaja i mortaliteta uz statin terapiju [36, 37].

Smjernice (ADA; ESC/EAS) preporučuju visokointenzivni statin u sekundarnoj prevenciji bez obzira na LDL. Statin razmotriti u primarnoj prevenciji kod osoba sa DMT1 starijih od 20–40 navise uz ≥ 1 KV faktor rizika, kod dužeg trajanja dijabetesa (preko 20 godina trajanja dijabetesa), hronične bolesti bubrega, LDL iznad cilja ili postojanja drugih visoko-rizičnih profila [6].

ZAKLJUČAK

Intenzivirana inzulinska terapija, primjenjena putem inzulinske pumpe i u bolus-bazal režimu je standard liječenja osoba sa DMT1. S obzirom da su kardiovaskularne bolesti najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta osoba sa DMT1, s ciljem smanjenja kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa DMT1, razmatra se adjuvantna terapija GLP-1 RA, metforminom, SGLT2 inhibitorima, te finerenonom, uz ranije dokazanu efikasnost statina i aspirina u primarnoj, odnosno sekundarnoj prevenciji.

Prvo je potrebno optimizovati inzulinsku terapiju uz tehnologiju (CGM/TIR, hibridni zatvoreni sistemi), ishranu i fizičku aktivnost. Ako postoji gojaznost/IR razmotriti uvođenje metformina a šotencijalno GLP-1 RA (*off-label*) uz edukaciju i nadzor. Ako je

cilj dodatno smanjiti TIR (*time in range*) a pacijent je niskog rizika za razvoj DKA razmotriti SGLT2 inhibitore (*off-label*) uz striktno DKA protokole.

Kod albuminurije uz postojanje hronične bolesti bubrega uz standardne ACEi/ARB potrebno je optimizovati krvni pritisak te dodati GLP-1 RA (ako je indikacija gojaznost), dok se finerenon zasad preporučuje samo u okviru striktno specijalističke njege ili kliničkih studija u T1DM. Statini se prema indikacijama daju u primarnoj, odnosno sekundarnoj prevenciji, dok je upotreba acetilsalicilne kiseline rezervisana samo za sekundarnu prevenciju.

LITERATURA:

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S181-S206.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1407-1418.
3. Livingstone SJ, et al. Risk of cardiovascular disease and benefits of risk factor management in type 1 diabetes: prospective observational study. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2367-2376.
4. Miller RG, Costacou T. Cardiovascular Disease in Adults with Type 1 Diabetes: Looking Beyond Glycemic Control. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Oct;24(10):1467-1475. doi: 10.1007/s11886-022-01763-9. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35947333.
5. Writing Committee for the DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653.
6. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
7. Rosengren A, Dikaoui P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Mar;66(3):425-437.
8. Pesantez M, Ebekozien O, Vendrame F. Type 1 Diabetes and Cardiovascular Health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024 Mar;53(1):151-163.
9. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024 Nov 1;47(11):1873-1888.
10. Ahren B, et al. ADJUNCT TWO Investigators. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1693-701.
11. Garg SK, Kaur G, Haider Z, Rodriguez E, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2024 Mar;26(3):184-189.1
12. Weinrauch LA, D'Elia JA. More on Semaglutide in Early Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jan 18;390(3):291.
13. Garg SK, Akturk HK, Kaur G, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Overweight and Obese Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2024 Jun;26(6):367-374.
14. Akturk HK, Dong F, Snell-Bergeon JK, Karakus KE, Shah VN. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Adults With Type 1 Diabetes: A Proof of Concept Observational Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2025 Mar;19(2):292-296.

15. Snell-Bergeon JK, Kaur G, Renner D, Akturk HK, Beatson C, Garg SK. Effectiveness of Semaglutide and Tirzepatide in Overweight and Obese Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2025 Jan;27(1):1-9.
16. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Oct 15;76(21):1739-1748.
17. Mathieu C, et al. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: A promising but challenging road ahead. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(Suppl 1):62–70.
18. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
19. Ferrannini G, Savarese G, Cosentino F. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart Fail Clin.* 2022 Oct;18(4):551-559.
20. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):864-876.
21. Pozzilli P, et al. Dapagliflozin as an adjunct to insulin in type 1 diabetes (DEPICT-2). *Diabetes Care.* 2018;41(9):1938-1946.
22. Zinman B, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: EASE-2 and EASE-3. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560-2569.
23. Danne T, et al. International consensus on risk management of DKA in patients with type 1 diabetes treated with SGLT inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147-1154.
24. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016 Dec;38(12):2654-2664.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.002. PMID: 28003053.
25. Morace C, Lorello G, Bellone F, Quartarone C, Ruggeri D, Giandalia A, Mandraffino G, Minutoli L, Squadrito G, Russo GT, Marini HR. Ketoacidosis and SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Metabolites.* 2024 May 6;14(5):264.
26. Su Y, Fu H, Zhang Y, et al. Metformin therapy for patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2021;12(9):1644–1653.
27. Lund SS, et al. Addition of metformin to insulin in type 1 diabetes: randomized trials overview. *Diabet Med.* 2008;25(5):570-579.
28. Wen Q, Hu M, Lai M, et al. Effect of acupuncture and metformin on insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance: a three-armed randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2022 Mar 1;37(3):542-552.
29. Cichocka E, Maj-Podsiadlo A, Gumprecht J. Polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes - the current state of knowledge. *Endokrynol Pol.* 2024;75(5):479-485.
30. Petrie JR, et al. Metformin in adults with type 1 diabetes (REMOVAL): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):597-609.
31. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Mar 24;350(2):256-65.
32. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):498-506.

33. Pitt B, et al. Cardiovascular events with finerenone in CKD and type 2 diabetes (FIGARO-DKD). *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263.
34. Bakris GL, et al. Finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229.
35. Heerspink HJL, Birkenfeld AL, Cherney DZI, et al. Rationale and design of a randomised phase III registration trial investigating finerenone in participants with type 1 diabetes and chronic kidney disease: The FINE-ONE trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110908.
36. Sears DD, Chlebowski RT, Etzioni R, et al. Statin use and cardiovascular disease risk in patients with type 1 diabetes: a review. *J Diabetes Complications.* 2022;36(8):108259.
37. Colhoun HM, et al. Use of lipid-lowering therapy and cardiovascular outcomes in diabetes: observational evidence relevant to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(5):805-812.

MIKROALBUMINURIJA KAO MARKER ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA KOD ASIMPTOMATSKIH PACIJENATA SA TIPOM 2 DIJABETESA

Gabrijela Malešević^{1,2}, Valentina Soldat-Stanković^{1,2}, Bojana Carić^{1,2}, Ivona Risović^{1,2}, Milena Brkić^{2,4}, Daliborka Tadić^{2,3}, Snježana Popović-Pejičić²

¹Klinika za unutrašnje bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina, ²Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ³Klinika za neurologiju, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ⁴ZU Talma Medic, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod Aterosklerozna kardiovaskularna bolest (KVB) je značajno češća kod oboljelih od dijabetesa, naročito tipa 2, nego kod nedijabetičara. Studije ukazuju da čak i do 50% pacijenata sa novootkrivenim DM tipa 2 već ima koronarnu bolest, kao i da je aterosklerozna kardiovaskularna bolest uzrok 80% hospitalizacija i mortaliteta kod osoba oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2 (DM tipa 2). 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.

Cilj rada je bio da se analizira povezanost prisustva mikroalbuminurije sa nijemom ishemijom miokarda kod pacijenata sa DM tip 2.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 62 ispitanika oboljela od tipa 2 dijabetesa bez istorije o prisutnosti KVB, starosne dobi 40-70 godina. Ispitanicima je urađena ergometrija i na osnovu dobijenih rezultata o prisutnosti ishemijske bolesti srca (IBS) podijeljeni su u dvije grupe. Prvu grupu je sačinjavalo 25 ispitanika kojima je dokazana IBS, a drugu grupu 37 ispitanika bez IBS. Ispitanicima je određen albumin u 24-časovnom urinu, te su dobijene vrijednosti upoređene sa rezultatima ergometrijskog testiranja u obe grupe.

Rezultati. Pacijenti sa IBS su bili stariji, sa dužim trajanjem dijabetesa, dislipidemijom i višim vrijednostima HbA1c u odnosu na grupu bez IBS ($p < 0,05$). U grupi ispitanika sa IBS, albuminurija je bila prisutna kod 88% ispitanika dok je normoalbuminurija bila prisutna kod 12% ispitanika što je statistički značajna razlika ($p < 0.001$).

Zaključak. Asimptomatski pacijenti sa DM tip 2 i mikroalbuminurijom imaju veći rizik od nastanka IBS.

Ključne riječi: dijabetes melitus, ishemijska bolest srca, mikroalbuminurija

MICROALBUMINURIA AS A MARKER OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

¹University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ²University clinical center of the Republic of Srpska, Internal medicine clinic, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³Clinic for Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, University Clinical Centar, Belgrade, Serbia; ⁴Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁴ HI Talmma Medic, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

ABSTRACT

Introduction Atherosclerotic cardiovascular disease is significantly more common in patients with diabetes, especially type 2, than in non-diabetics. Studies indicate that up to 50% of patients with newly diagnosed type 2 DM already have coronary artery disease, and that atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) is the cause of 80% of hospitalizations and mortality in people with type 2 DM. Albuminuria and CVD may be related to pathophysiological processes rather than common risk factors. It is believed that generalized endothelial dysfunction is a detector of atherogenic risk factors and plays an important role in the initiation and progression of atherosclerosis.

The aim of the study was to analyze the association between the presence of microalbuminuria and silent myocardial ischemia in patients with type 2 DM.

Methods. The study included 62 subjects with type 2 diabetes without a history of cardiovascular disease (CVD), aged 40-70 years. The subjects underwent exercise testing and, based on the results obtained on the presence of ischemic heart disease (IHD), they were divided into two groups. The first group consisted of 25 subjects with proven IHD, the second group of 37 subjects without IHD. Albumin was determined in the subjects' 24-hour urine, and the obtained values were compared with the results of exercise testing in both groups.

Results. Patients with IBD were older, with longer duration of diabetes, dyslipidemia and higher HbA1c values compared to the group without IBD ($p < 0.05$). In the group of subjects with IBD, albuminuria was present in 88% , while normoalbuminuria was present in 12% of subjects, which is statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion. Asymptomatic patients with type 2 DM and microalbuminuria have a higher risk of developing IBD.

Key words: diabetes mellitus, ischemic heart disease, microalbuminuria

UVOD

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest ostaje glavni uzrok smrti i invalidnosti kod pacijenata sa dijabetes melitusom, posebno kod onih sa dijabetesom tip 2 (DM tip 2), kod kojih se tipično javlja 14.6 godina ranije, s većom težinom i sa difuznijom distribucijom nego kod osoba bez dijabetesa (1). Oko dvije trećine smrtnih slučajeva kod osoba sa DM tip 2 može se pripisati kardiovaskularnim bolestima (KVB). Među osobama sa DM tip 2 komplikacije aterosklerotske kardiovaskularne bolesti posebno su izražene kod onih sa mlađom dobi, lošijom glikoregulacijom, bubrežnim komplikacijama u poređenju sa osobama bez dijabetesa slične dobi. Iako se primjenom intenzivnih preventivnih mjera incidenca kardiovaskularnih bolesti smanjila u protekle dvije decenije, pacijenti sa DM tip 2 i dalje

imaju značajno povećan rizik od vaskularnih komplikacija u poređenju sa osobama bez dijabetesa (2). Osobe sa DM tip 2 bez prethodne istorije KVB imaju povećan rizik za nastanak infarkta miokarda (20.2% incidencija iznad sedam godina), slično kao kod osoba bez dijabetesa koji su imali infarkt miokarda, što je pokazano u Finskoj East–West studiji (3,4). Procenjeno je da je rizik od kardiovaskularnih oboljenja i smrtnosti oko 1.8 puta veći kod osoba sa DM tipa 2 kod kojih je prisutna mikroalbuminurija (McA) u odnosu na osobe sa DM tipa 2 sa normoalbuminurijom (5). McA se smatra surogat markerom endotelne disfunkcije zbog toga što je udružena sa pojačanim transvaskularnim prolaskom albumina. Oboljeli od DM tip 2 sa mikroalbuminurijom imaju povećanu kapilarnu propustljivost na nivou kompletnog vaskularnog korita, a najbolji parametar za ovaj fenomen je pojačana stopa transkapilarnog gubitka albumina. Prema tome McA ukazuje na široku rasprostranjenost vaskularnu disfunkciju (6,7).

Cilj rada je bio da se kod oboljelih od DM tipa 2 bez simptoma i znakova ishemijske bolesti srca analizira prisustvo nijeme ishemije miokarda primjenom ergometrijskog testiranja, te da se dobijeni rezultati uporede sa prisustvom mikroalbuminurije kao markera ateroskleroze.

METODE RADA

Istraživanje je provedeno na Klinici za interne bolesti-Odjeljenje endokrinologije Univerzitetsko Kliničkog centra Banja Luka. Studijom su obuhvaćena 62 ispitanika oboljela od DM tip 2 u dobi 40-70 godina. Iz istraživanja su isključeni ispitanici sa DM tip 2 koji su imali simptome i znakove IBS, koji su preboljeli moždani udar ili su bolovali od neke hronične ili maligne bolesti. Svim ispitanicima urađeno je ergometrijsko testiranje pomoću kojeg je procenjeno prisustvo IBS, odnosno nijeme ishemije. Na osnovu dobijenih rezultata ispitanici su podijeljeni u dvije grupe. Prvu grupu sačinjavalo je 25 ispitanika, kojima je ergometrijskim testiranjem dokazano postojanje IBS (nijema ishemija), dok je drugu grupu sačinjavalo 37 ispitanika kojima je ergometrijskim testiranjem isključeno postojanje IBS. 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 prekononoćnog gladovanja za sedeće parametre: HbA1C, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceride, albumine 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. Ergometrijsko testiranje je izvođeno na pokretnoj traci proizvođača General Electric tip T 2100. Testiranje je vršeno prema standardnom Bruce-ovom protokolu. Test je ocjenjen kao pozitivan kod ispitanika sa horizontalnom ili nishodnom ST-depresijom jednakom ili >1 mm u trajanju 60-80 ms od tačke J, najmanje u tri sukcesivna QRS kompleksa, kao i kod pacijenata kod kojih se javila ST-elevacija u toku testa opterećenja koja se karakterisala kao patološka ako se javljala sa istim karakteristikama, kao i depresija ST segmenta (>1 mm, traje duže od 60-80 ms). Test je definisan kao pozitivan i negativan. Pacijenti kod kojih je test opisan kao inkonkluzivan nisu uzimani u razmatranje. Za obradu i analizu podataka u radu primi-

jenjene su metode deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika između grupa korišćen 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 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

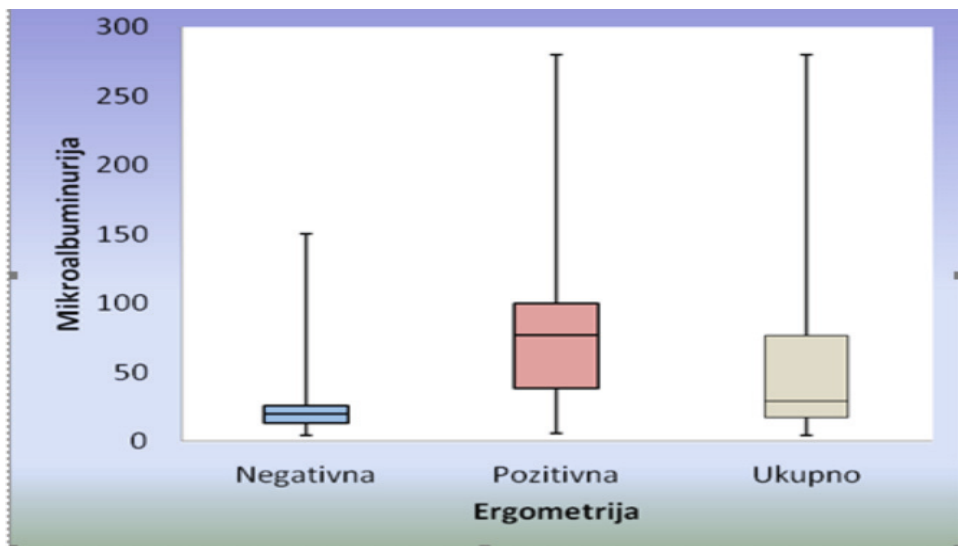
U tabeli 1 prikazani su demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Pacijenti kod kojih je dokazana IBS bili su stariji i sa dužim trajanjem dijabetesa u odnosu na pacijente bez IBS ($p<0.05$). Takođe, kod pacijenata sa IBS vrijednosti HbA1c bile su statistički značajno veće nego kod pacijenata bez IBS ($p<0.05$). U grupi ispitanika sa IBS vrijednost ukupnog i LDL holesterola, kao i triglicerida su bile statistički značajno veće nego kod ispitanika bez IBS ($p<0.05$). Razlika u BMI između ispitivanih skupina sa i bez IBS nije bila statistički značajna ($p=0.0775$).

Tabela 1. Demografski, klinički i laboratorijski podaci o pacijentima

Karakteristike	Ispitanici sa IBS	Ispitanici bez IBS	P
Pol (žene/muškarci)	11/14	15/22	0,787
Dob, godine	58,85 ± 6,76	53,80 ± 6,69	<0,05
Trajanje dijabetesa	9,40 ± 6,40	5,59 ± 3,84	<0,05
BMI, kg/m ²	27 ± 1,58	27 ± 1,46	0,775
HbA1c, (%)	9,6 ± 2,50	8,24 ± 1,72	<0,05
UH, mmol/l	6,38 ± 1,71	5,44 ± 1,60	<0,05
Tg, mmol/l	2,39 ± 0,95	2,09 ± 2,04	<0,05
LDL, mmol/l	4,38 ± 1,28	3,59 ± 1,02	<0,05
HDL, mmol/l	1,16 ± 0,27	1,24 ± 0,53	0,994

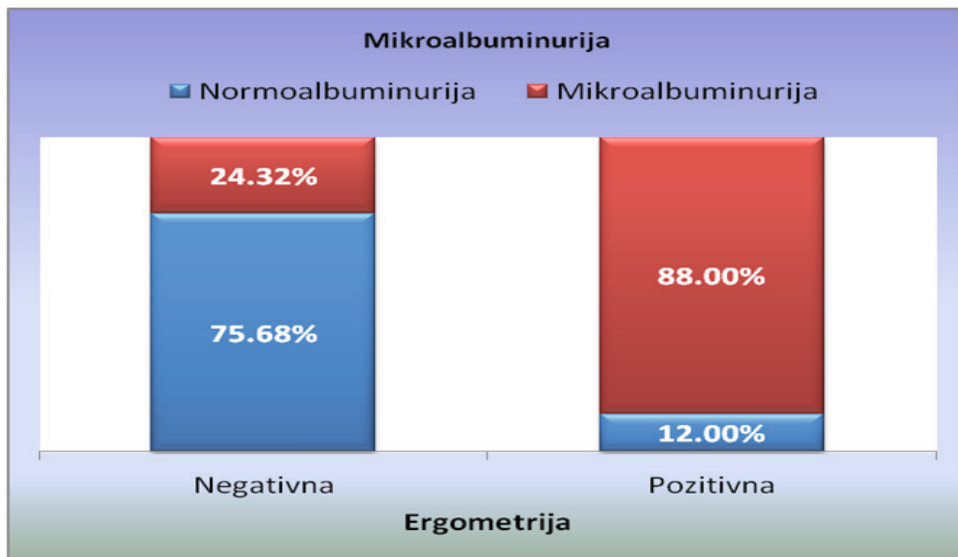
Rezultati prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ($X \pm SD$); IBS-ishemijska bolest srca; BMI-indeks tjelesne mase; HbA1c-hemoglobin A1c; UH-ukupni holesterol; Tg-trigliceridi; LDL-lipoproteini male gustine; HDL-lipoproteini velike gustine

Na grafikonu 1. prikazano je da je prosječna vrijednost McA iznosila 55.83 mg/24h urinu. Medijana McA kod ispitanika sa pozitivnom ergometrijom kod kojih je dokazana IBS iznosila je 76.5mg/24h urinu što je statistički značajno veće nego kod ispitanika sa negativnom ergometrijom, bez IBS kod kojih je iznosila 20.0 mg/24h urinu. Ispitanici sa pozitivnom ergometrijom su imali statistički značajno veću učestalost McA u odnosu na ispitanike bez IBS.



Grafikon 1. Vrijednosti mikroalbuminurije prema rezultatima ergometrije

Rezultati prikazani na grafikonu 2 pokazuju da je kod ispitanika sa negativnim ergometrijskim testom, kod kojih nije dokazano prisustvo IBS, 75.68% ispitanika imalo normoalbuminuriju dok je 24.32% ispitanika imalo mikroalbuminuriju. U grupi ispitanika kod kojih smo dokazali prisustvo IBS putem ergometrijskog testiranja 88% ispitanika je imalo mikroalbuminuriju dok je 12% ispitanika bilo sa normalbuminurijom.



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost ispitanika u odnosu na mikroalbuminuriju i IBS

DISKUSIJA

Aterosklerozna kardiovaskularna bolest (ishemijska bolest srca, ishemijska bolest mozga i periferna vaskularna bolest) značajno je češća kod oboljelih od dijabetesa, naročito tipa 2, nego kod nedijabetičara. U tom smislu studije ukazuju da čak i do 50% pacijenata sa novootkrivenim DM tipa 2 već ima koronarnu bolest, kao i da je aterosklerozna kardiovaskularna bolest uzrok 80% hospitalizacija i mortaliteta kod osoba oboljelih od DM tipa 2 (8,9). To potvrđuju i rezultati United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) u kojoj je praćen veliki broj bolesnika sa DM tipa 2 (10). Posebna karakteristika koronarne bolesti kod oboljelih od dijabetesa je da je ona često asimptomatska tzv. „nijema ishemija“, koja se javlja kao posljedica autonomne neuropatije kardiovaskularnog sistema. Smatra se da kod oboljelih od DM tipa 2 autonomna disfunkcija dovodi do razvoja nijemih epizoda ishemije i nijemih infarkta. Da osobe oboljele od DM tipa 2 imaju povećan kardiovaskularni rizik pokazano je i u East/West Study, gde je nadjeno da osobe oboljele od DM tipa 2 bez prethodnog infarkta miokarda imaju isti rizik za nastanak infarkta miokarda kao i nedijabetičari sa prethodnim infarktom miokarda. U našoj studiji prosječna starosna dob ispitanika iznosila je 55.27 godina i kretala se u rasponu od 40 godina koliko je imao najmlađi do najstarijeg ispitanika u dobi od 70 godina. Ispitanici u našem istraživanju nisu se bitnije razlikovali u odnosu na pol. Od ukupnog broja ispitanika bilo je više muškaraca, ali razlika nije bila statistički značajna. Prateći uticaj pola na parametre koje smo ispitali u našoj studiji nismo utvrdili statistički značajnu povezanost pola i IBS, ali smo potvrdili pozitivnu korelaciju dužine trajanja dijabetesa i ishemijske bolesti srca. Patofiziološki procesi povezanosti mikroalbuminurije i kardiovaskularnih oboljenja su nejasni. Mikroalbuminurija 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 (11,12). Druge studije ukazuju na oštećenje endotelne funkcije i hroničnu upalu kao moguće kandidate povezanost mikroalbuminurije i kardiovaskularnih bolesti. Korelacija između mikroalbuminurije i povećane stope mortaliteta proučavana je u studijama koje sa bave visokorizičnim pacijentima (13,14). Zabilježeno je da je smrtnost među pacijentima bez mikroalbuminurije bila 9.4%, dok je kod pacijenata kod kojih je bila prisutna mikroalbuminurija smrtnost bila 18.2%. U prospektivnom istraživanju u koje su uključeni pojedinci u dobi od 50 do 75 godina, mikroalbuminurija je bila povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrti nakon prilagođavanja sa drugim faktorima rizika (15,16,17).

Albuminurija i KVB mogu biti vezani patofiziološkim procesima prije nego zajedničkim faktorima rizika. Smatra se da je generalizovana endotelna disfunkcija detector aterogenih faktora rizika i da igra važnu ulogu u započinjanju i progresiji ateroskleroze. Dakle, udruženost albuminurije sa endotelnom disfunkcijom moglo bi da objasni zašto je albuminurija snažan prediktor kardiovaskularnih događaja, pogotovo kod oboljelih od dijabetesa (18,19). Strong Heart Study pokazala je značajnu povezanost između McA i ehokardiografskih parametara sistolne i dijasolne disfunkcije lijeve komore u grupi od 1.576 sa DM tip 2 (20,21). Takođe i rezultati studije u kojoj su učestvovala 64 asimptomatska pacijenta sa dijabetesom pokazala su veću učestalost ishemije miokarda dokazane stres ehokardiografijom i elektrokardiografijom u prisutnosti McA u odnosu na pacijente sa normoalbuminurijom (22). Rezultati naseg istraživanja su slični kao i rezultati predhodno navedenih studija gdje je kod asimptomatskih pacijenata sa DM tip 2 kod kojih je dokazana IBS prisustvo McA bilo zastupljen kod čak 88% ispitanika dok je samo 12% ispitanika sa IBS je imalo normoalbuminuriju.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da se IBS javljala sa većom učestalošću kod asimptomatskih osoba oboljelih od DM tipa 2 kod kojih je bila prisutna McA, što upućuje na značaj određivanja McA kao surogat markera ateroskleroze, ali i kao pokazatelj povećanog rizika za razvoj IBS kod asimptomatskih pacijenata oboljelih od DM tip 2. Na taj način moguće je identifikovati visokorizične asimptomatske osobe oboljele od DM tipa 2 i djelovati u sklopu primarne i sekundarne prevencije, te smanjiti nastanak kardiovaskularnih komplikacija i primjeniti odgovarajuće terapijske modalitete, bilo da se radi o konzervativnom ili invazivnom liječenju.

LITERATURA

1. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013; 34:2444-2452.
2. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014; 370:1514-1523.
3. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009; 26:142-148.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-234.
5. Bilous R, Chaturvedi N, Sjölie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151:11.
6. Donovan SJ. Microalbuminuria: prognostic marker of cardiovascular disease in essential hypertension. *Br J Biomed Sci* 2000; 57(4): 267-8.
7. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2106-11.3030
8. Goraza TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Kilian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frze RL, Foger VL Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population –based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40:964-953, 2002 American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas, TX: American Heart Association; 2002.
10. 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.
11. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W and Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005; 105: 526-32
12. 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.
13. Stehouwer CD, Smulders YM: Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrology* 2006; 17:2106- 2111.
14. Weir MR: Microalbuminuria in type 2 diabetics: An important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:134-41.
15. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD: Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and

all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617-624.

16. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V, Bella JN, Roman MJ, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB: Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2022-2028.
17. Earle KA, Mishra M, Morocutti A, Barnes D, Stephens E, Chambers J, Viberti GC: Microalbuminuria as a marker of silent myocardial ischaemia in IDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39:854-856.
18. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.*, 1999; 34; 631-8.
19. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 25:134–147, 2002
20. A. Pearson, G. A. Mensah, R.W. Alexander 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*, vol. 107, no. 3, pp. 499-511, 2003.
21. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105:32-40.
22. Ridker P.M, Hennekens C.H, Buring J.E, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 836-843.

TESTOSTERON, GOJAZNOST I DIJABETES: ZAČARANI KRUG ENDOKRINIH VEZA

Olivera Čančar¹, Snežana Mališ¹, Dragana Puhalo-Sladoje², Vladimir Čančar¹,
Marijana Kovačević²

¹ Univerzitetska bolnica Foča, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina;

² Medicinski fakultet Foča, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Hipogonadizam, gojaznost i dijabetes tipa 2 (T2D) kod muškaraca čine začarani endokrini krug u kojem svaki od faktora pogoršava ostale. Sniženi nivoi testosterona, naročito kod gojaznih muškaraca sa neregulisanim T2D, utiču na metaboličku disfunkciju i kvalitet života.

Cilj: Ispitati učestalost i stepen sniženja ukupnog i slobodnog testosterona kod muškaraca sa neregulisanim T2D, te analizirati njihovu povezanost sa antropometrijskim parametrima (BMI, obim struka), glikoregulacijom (HbA1c) i subjektivnim kvalitetom života (DQoL upitnik).

Metodologija: U opservacionoj studiji presjeka učestvovalo je 30 muškaraca (40–70 godina) sa neregulisanim T2D (HbA1c > 7%). Izvršena su antropometrijska mjerenja, hormonske i biohemijske analize (ukupni i slobodni testosteron, SHBG, LH, FSH, HbA1c), kao i procjena kvaliteta života putem DQoL upitnika. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem SPSS v25, uz prag značajnosti $p < 0.05$.

Rezultati: Značajno sniženi nivoi ukupnog ($9,8 \pm 3,4$ nmol/L) i slobodnog testosterona (200 ± 50 pmol/L), kao i SHBG (24 ± 7 nmol/L), potvrđuju visoku učestalost hipogonadizma. BMI i obim struka pokazali su značajnu negativnu korelaciju sa testosteronom i SHBG ($p < 0.01$), dok HbA1c nije bio nezavisan prediktor nakon korekcije za gojaznost. Niži nivoi slobodnog testosterona korelisali su sa lošijim DQoL skorovima ($r = +0.51$; $p = 0.005$).

Zaključak: Muškarci sa neregulisanim T2D i gojaznošću imaju značajno snižene nivoe androgena, pri čemu centralna gojaznost igra ključnu ulogu u hormonalnoj disfunkciji. Hipogonadizam je povezan sa lošijim kvalitetom života, što ukazuje na potrebu za ranom dijagnostikom i potencijalnim terapijskim pristupima. Neophodne su buduće longitudinalne studije sa većim uzorkom kako bi se ispitala reverzibilnost ovog endokrinog disbalansa.

Ključne riječi: testosteron, gojaznost, dijabetes tipa 2, hipogonadizam, SHBG, kvalitet života

TESTOSTERONE, OBESITY, AND DIABETES: THE ENDOCRINE CONNECTION VICIOUS CYCLE

¹ University Hospital bolnica Foča, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ²
Faculty of Medicine Foča, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

ABSTRACT

Introduction: Hypogonadism, obesity, and type 2 diabetes (T2D) in men form a vicious endocrine cycle where each factor exacerbates the others. Reduced testosterone levels, particularly in obese men with uncontrolled T2D, impact metabolic dysfunction and quality of life.

Objective: To examine the frequency and degree of reduction in total and free testosterone in men with uncontrolled T2D, and to analyze their association with anthropometric parameters (BMI, waist circumference), glycemic control (HbA1c), and subjective quality of life (DQoL questionnaire).

Methodology: An observational cross-sectional study included 30 men (40–70 years) with

uncontrolled T2D (HbA1c > 7%). Anthropometric measurements, hormonal and biochemical analyses (total and free testosterone, SHBG, LH, FSH, HbA1c), as well as quality of life assessment via the DQoL questionnaire were performed. Statistical analysis was conducted using SPSS v25, with a significance threshold of $p < 0.05$.

Results: Significantly reduced levels of total ($9,8 \pm 3,4$ nmol/L) and free testosterone (200 ± 50 pmol/L), as well as SHBG (24 ± 7 nmol/L), confirm a high frequency of hypogonadism. BMI and waist circumference showed a significant negative correlation with testosterone and SHBG ($p < 0.01$), while HbA1c was not an independent predictor after correction for obesity. Lower free testosterone levels correlated with worse DQoL scores ($r = +0.51$; $p = 0.005$).

Conclusion: Men with uncontrolled T2D and obesity have significantly reduced androgen levels, with central obesity playing a key role in hormonal dysfunction. Hypogonadism is associated with a poorer quality of life, indicating the need for early diagnosis and potential therapeutic approaches. Future longitudinal studies with larger samples are necessary to investigate the reversibility of this endocrine imbalance

Keywords: testosterone, obesity, type 2 diabetes, hypogonadism, SHBG, quality of life

UVOD

U posljednjim decenijama, dramatičan porast prevalencije gojaznosti i dijabetesa tipa 2 (T2D) kod muškaraca prati alarmantan porast slučajeva hipogonadizma.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, u 2022. godini oko 16 % odraslih (18+) imalo je BMI ≥ 30 kg/m², dok je čak 43 % bilo gojazno ili imalo prekomernu tjelesnu težinu (BMI ≥ 25) [1].

Prevalencija gojaznosti se više nego udvostručila između 1990. i 2022. godine — kod žena sa približno 6,6 % na 15,8 %, a kod muškaraca sa 4,8 % na 14,0 % [1]. Gojaznost je najvažniji pojedinačni faktor rizika za razvoj T2D. Kod pacijenata koji imaju istovremeno gojaznost i T2D, prevalencija hipogonadizma dostiže 40–60 %, prema metaanalizama i kliničkim studijama [2].

Visceralna gojaznost, definisana kao povećana količina masnog tkiva unutar peritoneuma, ima dominantan uticaj na smanjenje nivoa testosterona. Muškarci su skloniji centralnoj akumulaciji masti i visceralna gojaznost je značajno češća kod muškaraca, čak i pri jednakom BMI kao kod žena. U opštoj populaciji gojaznih muškaraca, visceralnu gojaznost ima oko 60–70 %. Klinički značajni indikatori visceralne gojaznosti uključuju obim struka ≥ 94 cm i odnos struk/kuk (WHR) $> 0,90$ [3].

Gojaznost, naročito visceralna, smanjuje nivo testosterona putem više mehanizama — pojačane aromatizacije androgena, leptinske rezistencije, hronične inflamacije i disfunkcije HPT (hipotalamo hipofizo testikularne) ose — što stvara patološki začarani krug. Nizak testosteron dodatno pogoršava metabolički status, dovodeći do akumulacije masnog tkiva, insulinske rezistencije, dislipidemije i gubitka mišićne mase. Klinički, hipogonadizam se manifestuje simptomima poput umora, smanjenog libida i depresivnog raspoloženja, dok se dijagnoza potvrđuje laboratorijskim određivanjem nivoa ukupnog i slobodnog testosterona, SHBG, LH i FSH, posebno kod gojaznih muškaraca sa T2D. (Tabela 1)

Tabela 1. Parametri kliničke i laboratorijske procjene hipogonadizma

Kategorija	Opis
Klinički simptomi	- Umor i slabost - Smanjen libido - Depresivno raspoloženje - Erektorna disfunkcija - Gubitak mišićne mase - Povećanje masnog tkiva - Smanjena gustoća kostiju - Problemi s koncentracijom
Ukupni testosteron	Mjeri se ujutro (7–10h); vrijednosti < 8–12 nmol/L ukazuju na mogući hipogonadizam
Slobodni testosteron	Biološki aktivni oblik; važan kod graničnih ukupnih vrijednosti
SHBG	Vezni protein za spolne hormone; povećanje može smanjiti slobodni testosteron
LH (luteinizirajući hormon)	Povišen LH + nizak testosteron = primarni hipogonadizam Nizak/normalan LH = sekundarni hipogonadizam
FSH (folikul-stimulirajući hormon)	Pomaže u procjeni funkcije testisa; često povišen kod primarnog hipogonadizma

Mehanizmi nastanka hipogonadizma kod gojaznih i dijabetičnih muškaraca su višestruki i obuhvataju kako centralne tako i periferne faktore. Visceralna masnoća poseduje visoku aromataznu aktivnost koja konvertuje testosteron u estradiol, a povećane koncentracije estradiola pojačavaju negativnu povratnu spregu na hipotalamus i hipofizu, smanjujući lučenje LH i FSH i dodatno snižavajući nivo testosterona, što predstavlja centralni mehanizam hipogonadalno-gojazne teorije [4]. Paralelno, kod gojaznih muškaraca razvija se leptinska rezistencija; leptin više ne stimulise kisspeptin neurone, što smanjuje lučenje GnRH i gonadotropina, a takođe inhibira funkciju Leydigovih ćelija, doprinoseći daljem padu testosterona [4,5].

Hronična inflamacija i povišeni nivoi TNF- α , IL-6, kao i hiperinzulinemija, smanjuju sintezu SHBG u jetri, što rezultira padom ukupnog testosterona i promjenjenom bioraspoloživošću hormona, pri čemu nizak SHBG predviđa rizik od razvoja T2D nezavisno od nivoa testosterona [4,6]. Kod pacijenata sa T2D, insulinska rezistencija suprimira testikularnu funkciju, dovodeći do sekundarnog hipogonadizma, dok dugoročne studije potvrđuju da niske koncentracije testosterona povećavaju rizik od razvoja dijabetesa [7,8]. Testosteron, sa druge strane, ima brojne metaboličke efekte, uključujući poboljšanje insulinske osetljivosti putem stimulacije ekspresije IR- β , IRS-1, AKT i GLUT4, aktivaciju AMPK, antiinflamatorno djelovanje, smanjenje hepcidina i povećanje ferroptina, kao i poboljšanje anaboličnog stanja kostiju kroz stimulaciju osteokalcina [4].

Intervencije koje dovode do gubitka tjelesne mase, bilo putem dijete, fizičke aktivnosti ili barijatrijske hirurgije, povećavaju nivo testosterona i SHBG, smanjuju estradiol i djelimično reverziraju hipogonadizam [4]. Pored toga, terapija testosteronom (TRT) kod hipogonadalnih muškaraca sa T2D pokazuje povoljne efekte na glikemijsku kontrolu, insulinsku rezistenciju i tjelesni sastav, kao i na subjektivni kvalitet života [7,12]. Ovi podaci jasno ukazuju na to da je hipogonadizam kod gojaznih i dijabetičnih muškaraca rezultat složene interakcije metaboličkih, hormonalnih i inflamatornih mehanizama, ali da je, zahvaljujući ciljanom tretmanu i modifikaciji životnog stila, djelimično reverzibilan.

CILJ RADA

Sniženi nivoi testosterona često se uočavaju kod muškaraca sa nereguliranim dijabetesom tipa 2 i mogu imati negativan uticaj na kvalitet života. Cilj ovog rada bio je da se ispita učestalost i stepen sniženja ukupnog i slobodnog testosterona kod muškaraca sa nereguliranim dijabetesom tipa 2, te da se analizira njihova povezanost sa antropometrijskim parametrima (BMI i obim struka), stepenom glikoregulacije (HbA1c), i subjektivnim kvalitetom života, mjeranim pomoću standardizovanog DQoL upitnika.

METODOLOGIJA

Ova opservaciona, studija presjeka sprovedena je u periodu od 2 mjeseca u endokrinološkoj ambulanti Univerzitetske bolnice Foča. U istraživanje je uključeno ukupno 30 muškaraca, uzrasta od 40 do 70 godina, sa nereguliranim dijabetesom tipa 2, definisanim kao vrijednosti HbA1c > 7,0 % uprkos antihiperglikemijskoj terapiji.

Kriterijumi za uključivanju u studiju bili su :muškarci starosti 40–70 godina, sa djagnozom dijabetesa tipa 2 u trajanju najmanjem od 5 godina i HbA1c > 7,0 % (neregulirana glikoregulacija). Kriterijumu za isključivanje iz studije bili su :poznata dijagnoza primarnog hipogonadizma, liječenje testosteronom, steroidima ili hormonima u prethodnih 6 meseci, aktivne maligne bolesti, hronična oboljenja jetre i bubrega, alkoholizam i aktivna psihijatrijska oboljenja

Kod svih ispitanika su određeni sledeći parametri: *indeks telesne mase (BMI)*, izračunat kao odnos tjelesne mase (kg) i kvadrata visine (m²), *obim struka (u cm)*, mjeran u visini sredine između donjeg ruba posljednjeg rebra i vrha karlične kosti, u stojećem položaju, *nivoi hormona*: ukupni testosteron, slobodni testosteron (izračunat na osnovu SHBG i albumina), FSH, LH, i SHBG — mjereni jutarnjim uzorkom krvi (između 8–10h) i određivanje HbA1c .

Za subjektivnu procenu kvaliteta života korišćen je standardizovani Upitnik za kvalitet života kod osoba sa dijabetesom (Diabetes Quality of Life – DQoL). Upitnik obuhvata četiri oblasti: zadovoljstvo terapijom, uticaj dijabetesa na svakodnevne aktivnosti, zabrinutost zbog komplikacija i percepciju samokontrole.

Ispitanici su samostalno ispunjavali upitnik u prisustvu istraživača, bez uvida u laboratorijske nalaze, kako bi se izbegla sugestija odgovora.

Za statističku obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS v25.0 . Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutne i relativne frekvencije, dok su numerički podaci predstavljeni kao srednja vrednost ± standardna devijacija. Za procjenu korelacije između nivoa testosterona i drugih parametara korišćen je Pearson-ov ili Spearman-ov koeficijent korelacije, u zavisnosti od normalnosti distribucije. Statistička značajnost je postavljena na nivo $p < 0,05$.

REZULTATI

U grupi od 30 muških ispitanika sa nereguliranim dijabetesom tipa 2 (T2D), starosne dobi između 40 i 70 godina, analizirani su sledeći parametri: ukupni i slobodni testosteron, SHBG, LH, FSH, HbA1c, indeks telesne mase (BMI), obim struka i kvalitet života procenjen pomoću DQoL upitnika. Kod svih ispitanika dijagnoza dijabetesa postavljena je najmanje pet godina prije uključivanja u istraživanje.

Prosječna starost ispitanika iznosila je 55 ± 5 godina. Prosječna telesna visina bila

je $185,2 \pm 3,0$ cm, dok je prosječna tjelesna težina iznosila $108,9 \pm 8,0$ kg. Obim struka, mjereno u centimetrima, imao je prosječnu vrednost od $112,5 \pm 7,0$ cm. Indeks tjelesne mase (BMI) bio je povišen kod većine ispitanika i iznosio je u prosjeku $32,1 \pm 2,1$ kg/m².

1 Hormonski parametri

U ispitivanoj grupi zabilježeni su sniženi nivoi ukupnog i slobodnog testosterona, kao i SHBG, dok su vrijednosti LH i FSH bile u granicama referentnih opsega. Takođe, uočeni su povišeni BMI i značajno povećan obim struka u odnosu na referentne vrednosti. (Tabela 2)

Tabela 2 , Hormonski parametri

Parametar	Srednja vrednost $\pm$ SD	Referentni opseg
Ukupni testosteron	$9,8 \pm 3,4$ nmol/L	10–30 nmol/L
Slobodni testosteron	200 ± 50 pmol/L	220–300 pmol/L
SHBG	24 ± 7 nmol/L	30–70 nmol/L
LH	4.1 ± 1.3 IU/L	1.7–8.6 IU/L
FSH	5.2 ± 2.0 IU/L	1.5–12.4 IU/L
BMI (kg/m ²)	$32.1 \pm 2,1$	18.5–24.9
Obim struka (cm)	$112.5 \pm 7,0$	< 94 cm

2 Metabolički parametri

Svi ispitanici su imali **neregulisanu dijabetesnu bolest**, što se ogleda kroz povišene vrednosti HbA1c, sa prosjekom od 8,4%. (Tabela 3)

Tabela 3 , Metabolički parametri

Parametar	Srednja vrednost $\pm$ SD	Referentni opseg
HbA1c (%)	8.4 ± 0.9	< 7.0

3 Kvalitet života

Analiza DQoL upitnika pokazala je da su ispitanici postigli umeren prosječan skor, pri čemu su niže vrednosti slobodnog testosterona bile povezane sa lošijim rezultatima kvaliteta života. (Tabela 4)

Tabela 4 , Kvalitet života (DqoL skor)

Parametar	Srednja vrednost $\pm$ SD	Raspon mogućih vrijednosti
DQoL ukupni skor	54.2 ± 9.1	15 – 75 (viši = bolje)

4 Korelacione analize

Korelaciona analiza je pokazala značajne inverzne veze između testosterona (ukupnog i slobodnog) i antropometrijskih parametara (BMI, obim struka). SHBG je takođe bio negativno povezan sa obimom struka. Pored toga, slobodni testosteron je bio u pozitivnoj korelaciji sa DQoL skorom. HbA1c nije pokazao nezavisnu povezanost sa testosteronom nakon korekcije za gojaznost.(Tabela5)

Tabela 5 , Povezanost hormona sa metaboličkim i funkcionalnim parametrima

Povezani parametri	Koeficijent (r)	p - vrijednost	Tumačenje
Ukupni testosteron vs. BMI	–0.52	0.004 **	Negativna korelacija
Ukupni testosteron vs. obim struka	–0.49	0.007 **	Negativna korelacija
Slobodni testosteron vs. BMI	–0.48	0.009 **	Negativna korelacija
SHBG vs. obim struka	–0.62	0.001 ***	Jaka negativna korelacija
Slobodni testosteron vs. DQoL	+0.51	0.005 **	Pozitivna korelacija
HbA1c vs. testosteron (nakon korekcije za BMI)	NS	> 0.05	Nije značajna

DISKUSIJA

Naši rezultati sugerišu da muškarci sa neregulisanim dijabetesom tipa 2 imaju značajno snižene nivoe ukupnog i slobodnog testosterona, kao i SHBG. Ovakav hormonalni profil ukazuje na visoku prevalenciju hipogonadizma u ovoj populaciji i u skladu je sa dostupnim podacima iz meta-analiza i kliničkih studija koje dosledno izveštavaju o smanjenim koncentracijama androgena kod muškaraca sa T2D. U jednoj od najobuhvatnijih meta-analiza, prosječna razlika u odnosu na opštu populaciju iznosila je –2.98 nmol/L, što dodatno potvrđuje da su naši nalazi u skladu sa postojećom literaturom [8]. Ovi podaci podržavaju hipotezu da poremećaji gonadalne funkcije čine važan segment metaboličkih promena kod dijabetičara.

Dalja analiza naših rezultata pokazala je da centralna gojaznost predstavlja ključni determinant androgenog statusa. Naime, kako raste BMI, a naročito obim struka, dolazi do značajnog smanjenja koncentracija ukupnog i slobodnog testosterona, kao i SHBG. Važno je naglasiti da HbA1c, iako indikator metaboličke kontrole, nije pokazao nezavisnu povezanost sa nivoima testosterona nakon korekcije za antropometrijske parametre. Ovaj nalaz naglašava primarnu ulogu visceralne masti u razvoju hipogonadizma, što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima koja potvrđuju da upravo distribucija masnog tkiva, a ne isključivo regulacija glikemije, ima presudan značaj u hormonalnoj disfunkciji kod muškaraca sa T2D [9–11].

Pored toga, naši rezultati ukazuju na značajan klinički aspekt androgenog deficita kroz njegov uticaj na kvalitet života. Naime, niži nivoi slobodnog testosterona povezani su sa lošijim rezultatima na DQoL upitniku, što je u saglasnosti sa podacima drugih autora koji su koristili različite instrumente za procenu, uključujući AMS i SF-36 [12]. Ovi nalazi ukazuju da hipogonadizam ne predstavlja samo laboratorijski fenomen, već ima neposredne posledice na subjektivno blagostanje i svakodnevno funkcionisanje pacijenata, čime se dodatno potvrđuje njegov klinički značaj.

Ipak, rezultati naše studije treba da se tumače uzimajući u obzir određena metodološka ograničenja. Prvo, reč je o studiji presjeka sa relativno malim brojem ispitanika ($n = 30$), što ograničava eksternu validnost i mogućnost generalizacije zaključaka. Drugo, hormonske analize sprovedene su samo u jednom vremenskom trenutku, te nije moguće sagledati potencijalne varijacije tokom vremena. Konačno, u analizu nisu uključeni svi relevantni komorbiditeti i biomarkeri, poput C-reaktivnog proteina ili lipidnog statusa, koji bi omogućili potpunije razumevanje interakcije između metaboličkih i hormonskih poremećaja.

ZAKLJUČAK

Muškarci sa neregulisanim dijabetesom tipa 2 (uz gojaznost) imaju značajno snižene nivoe ukupnog i slobodnog testosterona kao i SHBG. Centralna gojaznost (naročito obim struka) predstavlja ključni faktor u poremećaju hormonalne osovine. Ovi hormonski poremećaji su povezani sa smanjenim kvalitetom života, kao što se vidi na relevantnim upitnicima. U budućim studijama preporučuju se longitudinalni dizajn, veći uzorci i uključivanje terapijskih intervencija (npr. redukcija telesne mase, pojačana glikoregulacija) kako bi se testirala reverzibilnost ovog patološkog ciklusa).

LITERATURA

1. World Health Organization, Obesity and overweight fact sheet, WHO, 2022.
2. Systematic review and meta analysis of endocrine disorders in obesity: hypogonadism prevalence ~40–60 %, Endocrine Work up for Obesity Guideline, European Society of Endocrinology, 2019.
3. Clinical study: association of abdominal obesity with hypogonadism in T2D; WC ≥ 94 cm, WHR > 0.90 predictors, Clin Biochem Res., 2023.
4. Hypogonadal–obesity and adipocytokine hypothesis; aromatase, leptin resistance, inflammation, SHBG mechanisms. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity Related Male Hypogonadism, PMC, 2022.
5. The role of leptin and low testosterone in obesity; review of leptin impact on testosterone, Obesity review, 2022.
6. Low SHBG predicts T2D risk, PMID obesity-adipokines epidemiology review, 2021.
7. Hypogonadotropic hypogonadism in T2D and obesity; TRT effects on HbA1c and metabolic profile., J Clin Endocrinol Metab, 2011.
8. Zhao D, Li Y, Fu Y, Yang Y. Prevalence of low testosterone in men with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. 2020;11(4):944–954.
9. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(4):e1452–e1461.
10. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH, Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity, Diabetes Care, 2007;30(4):911–917.
11. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men, Diabetes Care, 2019;42(7):1221–1229.
12. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Testosterone replacement therapy and the assessment of quality of life in hypogonadal men with type 2 diabetes, Aging Male, 2019;22(1):36–44.

UTICAJ BOLA U DONJEM DIJELU LEĐA NA SVAKODNEVNO FUNKCIONISANJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA

Suzana Savić^{1,2}, Milena Francuz Jovičić³, Gordana Tešanović², Kosana Stanetić^{2,4}, Verica Petrović^{2,4}, Aleksandra Marković^{2,5}

¹Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina ² Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina, ³Dom zdravlja Gradiška, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ⁴Dom zdravlja Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; ⁵Klinika za unutrašnje bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Bol je definisan kao neprijatno čulno ili emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Globalna prevalenca bola u donjem dijelu leđa kod osoba od 40 do 60 godina oko 23.2%.

Cilj: Ispitati prevalencu bola u donjem dijelu leđa i njegov uticaj na svakodnevno funkcionisanje kod zdravstvenih radnika JZU „Dom zdravlja“ Banja Luka, JZU „Dom zdravlja“ Gradiška i Zavoda za medicinu rada i sporta RS, koristeći Roland-Moriss Disability Questionnaire (RMDQ).

Materijal i metode: Prospektivna studija poprečnog presjeka provedena je u periodu 01.04.–30.06.2022. godine. Učesnici su bili zdravstveni radnici navedenih ustanova. Korišteni su RMDQ i samostalno kreiran upitnik sa sociodemografskim, terapijskim i dijagnostičkim podacima.

Rezultati: U istraživanju je učestvovalo 268 zdravstvenih radnika, od kojih je 82.5% bilo ženskog pola. Većina ispitanika bila je zaposlena u Domu zdravlja Banja Luka (54.9%) i Domu zdravlja Gradiška (39.2%). Prevalencija bola u donjem dijelu leđa, prema RMDQ, iznosila je 37.7%, bez statistički značajne razlike između polova. Većina ispitanika prijavila je kratkotrajne epizode bola do šest nedelja, dok je hronični bol bio češći kod starijih ispitanika. Najviše prijavljenih epizoda bola i upotrebu analgetika imali su medicinske tehničari, ali zanimanje nije bilo statistički značajan faktor. Analgetike je koristilo 55.6% ispitanika, najčešće oralno ili kombinovano. Kombinovana terapija bila je značajno povezana sa ograničenjima u funkcionalnim aktivnostima prema RMDQ upitniku, što ukazuje da intenzitet bola određuje složenost terapijskog pristupa. Pol, institucija zaposlenja i zanimanje nisu bili povezani sa pojavom bola niti sa upotrebom analgetika.

Zaključak: Bol u donjem dijelu leđa prisutan je kod više od trećine zdravstvenih radnika primarne zdravstvene zaštite. Većina ispitanika prijavila je kratkotrajne epizode bola, dok je hronični bol češći kod starijih ispitanika. Kombinovana upotreba analgetika češće je zabilježena kod ispitanika sa ograničenjima u funkcionalnim aktivnostima, što ukazuje na povezanost intenziteta bola i složenosti terapijskog pristupa. Radi smanjenja učestalosti i posljedica lumbalnog bola, preporučuje se implementacija preventivnih mjera, edukacija iz oblasti ergonomije i promocija redovne fizičke aktivnosti među zdravstvenim radnicima.

Cljučne riječi: bol u donjem dijelu leđa, RMDQ, zdravstveni radnici

THE IMPACT OF LOW BACK PAIN ON DAILY FUNCTIONING OF HEALTHCARE WORKERS

¹Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina;

²University of Banja Luka, Faculty of medicine, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ³Health Center Gradiška, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ⁴Health Center Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina; ⁵ University clinical center of the Republic of Srpska, Internal medicine clinic, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Pain is defined as an unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage. The global prevalence of low back pain in individuals aged 40–60 years is approximately 23.2%.

Objective: To investigate the prevalence of low back pain and its impact on daily functioning among healthcare workers at the Public Health Institutions (PHIs) “Dom zdravlja” Banja Luka, “Dom zdravlja” Gradiška, and the Institute of Occupational Medicine and Sports of RS, using the Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ).

Materials and Methods: A prospective cross-sectional study was conducted between April 1 and June 30, 2022. Participants were healthcare workers from the mentioned institutions. The RMDQ and a self-designed questionnaire collecting sociodemographic, therapeutic, and diagnostic data were used.

Results: The study included 268 healthcare workers, of whom 82.5% were female. The majority of participants were employed at the Primary Health Care Center Banja Luka (54.9%) and the Primary Health Care Center Gradiška (39.2%). The prevalence of low back pain, according to the Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ), was 37.7%, with no statistically significant difference between genders. Most participants reported short-term episodes of pain lasting up to six weeks, while chronic pain was more common among older participants. The highest number of reported pain episodes and analgesic use was observed among medical technicians, although occupation was not a statistically significant factor. Analgesics were used by 55.6% of participants, most administered orally or in combination. Combined therapy was significantly associated with limitations in functional activities according to the RMDQ, indicating that pain intensity determines the complexity of the therapeutic approach. Gender, workplace, and occupation were not associated with the presence of pain or analgesic use.

Conclusion: Low back pain affects more than one-third of primary healthcare workers. Most participants reported short-term pain episodes, while chronic pain was more frequent in older individuals. Combined analgesic use was more common among participants with functional limitations, highlighting the relationship between pain intensity and the complexity of therapeutic management. To reduce the prevalence and impact of low back pain, the implementation of preventive measures, ergonomic education, and promotion of regular physical activity among healthcare workers is recommended.

Keywords: low back pain, RMDQ, healthcare workers

UVOD

Bol u donjem dijelu leđa (lumbalni bol) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice, sa značajnim uticajem na kvalitet života pojedinaca i radnu sposobnost. Procjenjuje se da će više od 80% odraslih osoba tokom života barem jednom iskusiti epizodu lumbalnog bola, a kod značajnog broja pacijenata on poprima hronični tok (1). Lumbalni bol se nalazi među najčešćim uzrocima radne nesposobnosti, bolovanja i povećane potrošnje zdravstvenih resursa, što ga čini važnim predmetom istraživanja u javnom zdravstvu i kliničkoj medicini (2).

Zdravstveni radnici predstavljaju posebno rizičnu populaciju za razvoj bola u donjem dijelu leđa. Njihov rad podrazumijeva brojne faktore opterećenja, uključujući dugotrajno stajanje i hodaње, ponavljane pokrete, podizanje i pomjeranje pacijenata, rad u nepravilnim položajima tijela, kao i izloženost visokim nivoima profesionalnog stresa (3,4). Prevalencija lumbalnog bola među zdravstvenim radnicima izuzetno je visoka i u pojedinim studijama doseže 70–80%, što ukazuje na ozbiljan profesionalno-medicinski problem (5). Ovaj problem posebno dolazi do izražaja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gdje zdravstveni radnici često rade u uslovima povećanog obima posla, ograničenih resursa i nedovoljnih mogućnosti za organizacionu ili tehničku prevenciju.

Pored fizičkih opterećenja, psihosocijalni faktori, poput radnog stresa, emocionalnog iscrpljenja, dodatno povećavaju rizik od pojave bola u donjem dijelu leđa. Ovi faktori mogu djelovati sinergijski sa biomehaničkim opterećenjima i time doprinijeti nastanku i hronicitetu simptoma (4). Pravovremena procjena bola kod zdravstvenih radnika, uz identifikaciju rizičnih faktora, omogućava planiranje i implementaciju preventivnih mjera, kao što su edukacija o ergonomiji, programi jačanja miškulature i psihološka podrška.

CILJ

Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita prevalencija bola u donjem dijelu leđa i njegov uticaj na svakodnevno funkcionisanje, upotrebom Roland-Morissovog upitnika za procjenu onesposobljenosti (engl. Roland-Moriss Disability Questionnaire-RMDQ) kod zdravstvenih radnika JZU Domova zdravlja Banjaluka, Gradiška i Zavoda za medicinu rada i sporta Republike Srpske. Procijenjivan je i uticaj bola u donjem dijelu leđa, prema RMDQ, u odnosu na pol, zanimanje, dužinu trajanja bola i primjenu analgetske terapije.

MATERIJAL I METODE

Sprovedena je prospektivna studija poprečnog presjeka u periodu od 01.04. 2022. do 30.06.2022. godine među zdravstvenim radnicima JZU „Dom zdravlja“ Banja Luka, JZU „Dom zdravlja“ Gradiška i Zavoda za medicinu rada i sporta Republike Srpske. U istraživanju je učestvovalo 268 ispitanika različitih profila zdravstvenih radnika (doktori različitih specijalnosti i medicinski tehničari). Kao instrument istraživanja korišten je samostalno dizajniran upitnik sa sociodemografskim i kliničkim podacima, te validirani *Roland-Morris Disability Questionnaire* (RMDQ) za procjenu onesposobljenosti izazvane bolom u donjem dijelu leđa. Upitnik je distribuiran elektronski putem “aplikacija putem mejla”, nakon dobijene saglasnosti učesnika i etičkih odbora uključenih ustanova. Prikupljeni podaci obuhvatali su: osnovne demografske karakteristike, dužinu radnog staža, podatke o bolu u donjem dijelu leđa (trajanje, učestalost, liječenje analgeticima i način primjene terapije). Analiza rezultata izvršena je korištenjem deskriptivne statistike i od-

govarajućih statističkih testova (χ^2 test, Yates korekcija, Fisher-ov test) u softveru *SPSS* verzija 23. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički (procentualne vrijednosti).

REZULTATI

U istraživanju je anketirano 268 ispitanika, 221 (82.5%) ženskog, a 47 (17.5%) muškog pola. Najveći broj ispitanika bio je zaposlen u Domu zdravlja Banja Luka (147 ili 54.85%), zatim u Domu zdravlja Gradiška (105 ili 39.18%) i Zavodu za medicinu rada RS (16 ili 5.97%).

Prevalencija bola i pol ispitanika

Od ukupno 268 ispitanika, bol je prisutan kod 101 (37.7%), pri čemu je 82 (81,2%) ženskog pola i 19 (18,8%) muškog pola. Iako je učestalost bola veća kod žena, primjenom χ^2 testa uz Yatesovu korekciju nije utvrđena statistički značajna razlika između pola i prisustva bola ($\chi^2 = 0.068$, $p = 0.794$). Pol ispitanika nije značajno povezan sa pojavom bola, iako žene prijavljuju više simptoma.

Trajanje bola u donjem dijelu leđa

Do 6 nedelja: 159 (59.3%) ispitanika [130 žena (48.5%) i 29 muškaraca (10.8%)]; 6–12 nedelja: 10 ispitanika (3.7%); 12 nedelja: 24 ispitanika (15.96%); Nije prijavljena bol kod 75 (27.98%) ispitanika. χ^2 test pokazuje da pol nije značajno povezan sa trajanjem bola ($\chi^2 = 0.704$, $p = 0.872$). Većina ispitanika prijavljuje kratkotrajni bol do 6 nedelja, a trajanje bola nije pokazalo razlike po polu.

Bol u odnosu na zanimanje

Dužinu trajanja bola u donjem dijelu leđa, do šest nedelja, imalo je 69 (25.75%) medicinskih tehničara, 33 (12.31%) doktora medicine i/ili doktora na specijalizaciji, 32 (11.94%) specijalista porodične medicine i 25 (9.33%) doktora drugih specijalnosti. Pet (1.87%) medicinskih tehničara, po dva (0.75%) specijalista porodične medicine i doktora drugih specijalnosti i jedan (0.7%) od doktora medicine ili doktora na specijalizaciji imali su dužina trajanja bola 6-12 nedelja u donjem dijelu leđa pri poslednjoj epizodi bola. Prisustvo bola u donjem dijelu leđa, duže od 12 nedelja, evidentirano je kod 15 (5.6%) medicinskih tehničara, pet (1.87%) specijalista porodične medicine, tri (1.12%) doktora drugih specijalnosti i kod jednog (0.37%) od doktora medicine ili doktora na specijalizaciji. χ^2 test pokazuje da zanimanje nije značajno povezano sa kupiranjem analgeticima ($\chi^2 = 1.258$, $p = 0.739$). Prevalencija bola i upotreba analgetika je najčešća kod medicinskih tehničara, ali zanimanje ne pokazuje statistički značajan uticaj.

Korišćenje analgetika

Analgetike je koristilo 149 (55.6%) ispitanika - 122 (45.5%) žena i 27 (10.1%) muškaraca. Oralne analgetike je koristilo 76 ispitanika (28.4%), parenteralno 10 (3.7%), lokalno 6 (2.2%), a kombinovano 57 ispitanika (21.2%). χ^2 test pokazuje da pol nije zna-

čajno povezan sa upotrebom 9analgetika ($\chi^2 = 0.014$, $p = 0.905$). Korišćenje analgetika je učestalo, ali nije statistički različito među polovima. Veći deo ispitanika koristi oralnu i/ili kombinovanu terapiju.

Bol i vrsta analgetika

Korišćenje vrste analgetika značajno je povezano sa izvršavanjem radnji zbog bola ($p = 0.0001$ za većinu aktivnosti). Kombinovana terapija najčešće se povezuje sa ograničenjima u aktivnostima. Pacijenti koji koriste NSAIL, ibuprofen i paracetamol u kombinaciji imaju izraženije ograničenje u kretanju i svakodnevnim aktivnostima. Vrsta terapije ima značajan uticaj na funkcionalnu sposobnost, što sugerise da intenzitet bola i potreba za kombinovanom terapijom odražava ozbiljnost simptoma.

Bol i izvršavanje radnji (RMDQ)

Analiza RMDQ upotrebe pokazuje da većina aktivnosti nije značajno povezana sa zanimanjem ispitanika ($p > 0.05$), osim “**nemogućnosti dugog sjedenja**” koja pokazuje statističku značajnu razliku ($p = 0.019$). Sve druge aktivnosti zbog bola (hodanje sporije, promjena položaja, korišćenje rukohvata, ležanje, ustajanje itd.) nemaju statistički značajnu povezanost sa zanimanjem ($p > 0.05$). Bol utiče na funkcionalne aktivnosti, ali zanimanje samo po sebi ne predstavlja faktor sa statistički značajnim razlikama, osim u grupi “sedentarnosti”.

Sveukupni zaključak analize

Pol, institucija zaposlenja i zanimanje nisu statistički značajno povezani sa prisustvom bola, niti sa upotrebom analgetika. Većina ispitanika prijavljuje bol do 6 nedelja u donjem dijelu leđa. Kombinovana upotreba analgetika značajno je povezana sa ograničenjima u funkcionalnim aktivnostima (RMDQ). Starija dob povezana je sa dužim trajanjem bola, dok mlađi ispitanici prijavljuju kraće epizode. Medicinski tehničari su najbrojnija grupa sa najviše prijavljenih epizoda bola i upotrebom analgetika, ali bez statističke značajnosti u odnosu na druge zanimanja (tabela 1).

Tabela 1. Prikaz ispitivanih varijabli: pol, institucija, zanimanje, trajanje bola i vrste analgetske terapije

Varijabla	Kategorija	Broj ispitanika (N)	% od ukupno (268)	Broj sa bolom	% sa bolom u kategoriji
Pol	Ženski	221	82.5	82	37,1
	Muški	47	17.5	19	40,4
Institucija	Dom zdravlja Banja Luka	147	54.85	48	32.7
	Dom zdravlja Gradiška	105	39.18	48	45.7

Varijabla	Kategorija	Broj ispitanika (N)	% od ukupno (268)	Broj sa bolom	% sa bolom u kategoriji
Zanimanje	Zavod za medicinu rada	16	5.97	5	31.2
	Specijalisti porodične medicine	54	20.1	38	70.4
	Doktori medicine i specijalizanti	51	19.0	28	54.9
	Doktori drugih specijalnosti	40	14.9	29	72.5
Trajanje bola	Medicinski tehničari	123	45.9	101	82.1
	Do 6 nedelja	159	59.3	159	100
	6–12 nedelja	10	3.7	10	100
	>12 nedelja	24	15.96	24	100
Vrsta analgetika	Nije prisutno	75	27.98	0	0
	Nijedan	119	44.4	0	0
	Paracetamol	14	5.2	14	100
	Ibuprofen	34	12.7	34	100
	NSAIL	37	13.8	37	100
	Kombinovana terapija	57	21.2	57	100
	Lokalna aplikacija	6	2.2	6	100
	Oralno + lokalno	27	10.1	27	100
	Oralno + parenteralno	13	4.9	13	100
	Oralno + parenteralno + lokalno	15	5.6	15	100

Statistički značajna razlika ($p = 0.019$) je dobijena testirajući izvršavanje radnji “ne mogu dugo da sjedim” zbog bola, prema RMDQ, u odnosu na zanimanja ispitanika (Tabela 2).

Tabela 2. Izvršavanje radnji u odnosu na bola prema "RMDQ", u odnosu na zanimanja ispitanika

RMDQ		Zanimanje				p
		Doktori medicine i doktori na specijalizaciji	Doktori drugih specijalnosti	Medicinski tehničari	Ukupno	
Specijalisti porodične medicine	Ostajem kod kuće zbog bola	da 2	2	1	10	15
	ne	52	49	39	113	253
	Mijenjam položaje zbog bola	da 35	25	23	68	151
	ne	19	26	17	55	117
	Hodam sporije zbog bola	da 15	14	7	38	74
	ne	39	37	33	85	194
	Zbog bola ne radim nje-dan drugi posao	da 5	3	2	4	14
	ne	49	48	38	119	254
	Zbog bolova u leđima koristim rukohvat	da 7	1	2	19	29
	ne	47	50	38	104	239
	Zbog bola u leđima češće legnem da se odmorim	da 26	21	14	49	110
	ne	28	30	26	74	158
	Zbog bola u leđima držim se za nešto pri ustajanju	da 12	6	4	22	44
	ne	42	45	36	101	224
	Zbog bola u leđima angažujem druge ljude	da 9	2	1	7	19
	ne	45	49	39	116	249
	Oblačim se sporije nego inače	da 18	10	5	32	65
	ne	36	41	35	91	203
	Ne mogu dugo da sjedim	da 36	20	16	60	132
	ne	18	31	24	63	136
	Ne mogu da se savijem i klečim	da 19	12	6	42	79
	ne	35	39	34	81	189
	Teško mi je ustati s stolice	da 13	6	5	28	52
	ne	41	45	35	95	216
	Leđa me bole sve vrijeme	da 8	4	4	16	32
	ne	46	47	36	107	236
	Teško se krećem u krevetu	da 13	8	10	35	66
	ne	41	43	30	88	202
	Apetit mi je oslabljen	da 1	0	1	6	8
	ne	53	51	39	117	260
	Teško oblačim čarape	da 18	10	6	28	62
	ne	36	41	34	95	206
	Hodam na kratko	da 8	7	5	18	38
	ne	46	44	35	105	230
	Slabije spavam	da 13	8	4	28	53
	ne	41	43	36	95	215
	Oblačim se uz pomoć nekog	da 1	0	1	2	4
	ne	53	51	39	121	264

Veći dio dana sjedim	da	4	4	4	11	23	
	ne	50	47	36	112	245	
Izbjegavam teške poslove	da	15	9	6	23	53	0.393 ¹⁾
	ne	39	42	34	100	215	
Osjećam se razdražljivo i lošeg raspoloženja sam	da	18	8	8	31	65	0.178 ¹⁾
	ne	36	43	32	92	203	
Stepenicama se uspinjem sporije nego inače	da	12	9	3	24	48	0.301 ¹⁾
	ne	42	42	36	99	219	
Većinu vremena ostajem u krevetu	da	4	0	2	6	12	
	ne	50	51	38	117	256	

Dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p = 0.000$) testirajući vrste korišćenih analgetika ispitanika pri izvršavanju sljedećih radnji (Tabela 3): Mijenjam položaje zbog bola, Hodam sporije zbog bola, Zbog bola u leđima češće legnem da se odmorim, Zbog bola u leđima držim se za nešto pri ustajanju, Oblačim se sporije nego inače, Ne mogu dugo da sjedim, Ne mogu da se savijem i klečim, Teško mi je ustati s stolice, Leđa me bole sve vrijeme, Teško se okrećem u krevetu, Teško oblačim *čarape*, Hodam na kratko, Slabije spavam, Izbjegavam teške poslove, Osjećam se razdražljivo i lošeg raspoloženja sam i Stepenicama se penjem sporije nego inače.

Tabela 3. Izvršavanje radnji u odnosu na bola prema “RMDQ”, u odnosu na korišćene analgetike ispitanika

RMDQ		Korišćeni analgetici					p
		Ibuprofen	NSAIL	Kombinovana terapija	Nijedan ponuđeni lijek	Ukupno	
Paracetamol							
Ostajem kod kuće zbog bola	da	2	1	4	7	1	15
	ne	12	33	33	58	117	253
Mijenjam položaje zbog bola	da	9	25	28	51	38	151
	ne	5	9	9	14	80	117
Hodam sporije zbog bola	da	5	13	14	32	10	74
	ne	9	21	23	33	108	194
Zbog bola ne radim nijedan drugi posao	da	1	1	3	6	3	14
	ne	13	33	34	59	115	254
Zbog bolova u leđima koristim rukohvat	da	1	3	7	18	0	29
	ne	13	31	30	47	118	239
Zbog bola u leđima češće legnem da se odmorim	da	6	18	24	39	23	110
	ne	8	16	13	26	95	158
Zbog bola u leđima držim se za nešto pri ustajanju	da	1	6	9	21	7	44
	ne	13	28	28	44	111	224

Zbog bola u leđima angažujem druge ljude	da	1	4	3	10	1	19	0.000¹⁾
	ne	13	30	34	55	117	249	
Oblačim se sporije nego inače	da	4	12	12	26	11	65	0.000¹⁾
	ne	10	22	25	39	107	203	
Ne mogu dugo da sjedim	da	6	21	26	48	31	132	0.000¹⁾
	ne	8	13	11	17	87	136	
Ne mogu da se savijem i klečim	da	4	13	17	31	14	79	0.000¹⁾
	ne	10	21	20	34	104	189	
Teško mi je ustati s stolice	da	2	6	10	31	3	52	0.000¹⁾
	ne	12	28	27	34	115	216	
Leđa me bole sve vrijeme	da	0	5	7	16	4	32	0.000¹⁾
	ne	14	29	30	49	114	236	
Teško se krećem u krevetu	da	2	9	15	27	13	66	0.000¹⁾
	ne	12	25	22	38	105	202	
Apetit mi je oslabljen	da	1	2	2	3	0	8	
	ne	13	32	35	62	118	260	
Teško oblačim čarape	da	3	8	13	28	10	62	0.000¹⁾
	ne	11	26	24	37	108	206	
Hodam na kratko	da	3	3	11	16	5	38	0.000¹⁾
	ne	11	31	26	49	113	230	
Slabije spavam	da	2	10	9	25	7	53	
	ne	12	24	28	40	111	215	
Oblačim se uz pomoć nekog	da	1	0	1	2	0	4	
	ne	13	34	36	63	118	264	
Veći dio dana sjedim	da	2	2	5	11	3	23	0.000¹⁾
	ne	12	32	32	54	115	245	
Izbjegavam teške poslove	da	2	6	14	22	9	53	0.000¹⁾
	ne	12	28	23	43	109	215	
Osjećam se razdražljivo i lošeg raspoloženja sam	da	3	9	18	26	9	65	0.000¹⁾
	ne	11	25	19	39	109	203	
Stepenicama se uspinjem sporije nego inače	da	2	8	8	23	7	48	
	ne	12	26	29	42	110	219	
Većinu vremena ostajem u krevetu	da	2	0	3	7	0	12	
	ne	12	34	34	58	118	256	

DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prevalencija bola u donjem dijelu leđa među zdravstvenim radnicima primarnog nivoa zdravstvene zaštite 37.7%. Ovo je u skladu sa nalazima iz Njemačke (6), gdje je prevalencija kod medicinskih sestara iznosila 32–48%, dok istraživanja iz Azije bilježe višu stopu ove vrste boli (60–80%) (7,8). Iako je akutni bol najčešći, rizik prelaska u hroničnu formu ostaje značajan, što potvrđuju Hoy i saradnici (9), ističući da se bol u donjem dijelu leđa svrstava u vodeće uzroke onesposobljenosti globalno.

Ispitanici ženskog pola su u našem istraživanju češće prijavljivale bol u donjem dijelu leđa, iako bez statistički značajne razlike. Ovakav trend potvrđuju Punnett i Wegman (10), koji ističu da su zdravstvene radnice češće izložene fizičkim i psihosocijalnim opterećenjima. Ispitanici životne dobi od 30 do 59 godina u našem istraživanju su imali najveću učestalost bola, što se u skladu sa nalazima američkih i evropskih istraživanja (11), gdje se navodi da je bol u donjem dijelu leđa najčešći u radno aktivnoj populaciji i često vodi do odsustvovanja sa posla.

Iako naš rad nije obuhvatio detaljnu procjenu psihosocijalnih faktora, u dostupnim publikacijama se naglašava njihov značaj. Istraživanja Mehrdad i saradnika (12) i Joseph i sardnika (13) pokazali su da su stres, sindrom sagorijevanja i nezadovoljstvo poslom značajni prediktori bola u donjem dijelu leđa kod zdravstvenih radnika. Ovi nalazi sugeriraju da se prevencija ne može svesti samo na ergonomiju, već uključuje i organizacijske intervencije.

Najčešće korišćena terapija u našem uzorku bila je farmakološka, dok je primjena nefarmakoloških metoda (fizička aktivnost, edukacija o ergonomiji) bila ograničena. Ipak, međunarodne smjernice (14,15) preporučuju multimodalni pristup koji uključuje fizioterapiju, vježbe za jačanje mišića trupa i kognitivno-bihevioralne intervencije. Karahan i sardnici (16) su pokazali da edukacija zdravstvenih radnika o pravilnom rukovanju pacijentima značajno smanjuje incidenciju bola. Dugoročno, kombinacija individualnih i sistemskih mjera, uključujući ergonomske adaptacije radnog mjesta i programe promocije zdravlja, daje najbolje rezultate (11).

ZAKLJUČAK

Bol u donjem dijelu leđa predstavlja značajan zdravstveni problem među zdravstvenim radnicima primarne zdravstvene zaštite, sa prevalencijom većom od jedne trećine i direktnim implikacijama na kvalitet života i profesionalnu efikasnost.

Dob i intenzitet simptoma pokazali su se kao ključni faktori povezani sa trajanjem i posljedicama bola, dok pol, zanimanje i institucija zaposlenja nisu pokazali statistički značajnu povezanost. Većina ispitanika je prijavila kratkotrajne epizode bola, dok je hronični bol bio učestaliji kod starijih ispitanika. Analiza terapijskih obrazaca ukazala je na dominantnu primjenu oralnih i kombinovanih analgetika, pri čemu je kombinovana terapija bila povezana sa izraženijim funkcionalnim ograničenjima prema RMDQ upitniku, što sugerise da je intenzitet bola proporcionalan kompleksnosti terapijskog pristupa.

Ovi nalazi ukazuju na potrebu implementacije preventivnih mjera, uključujući edukaciju o ergonomiji, promociju redovne fizičke aktivnosti i programe očuvanja zdravlja na radnom mjestu. Buduća istraživanja trebalo bi usmjeriti na longitudinalne studije radi praćenja prirodnog toka bolesti, kao i na evaluaciju efikasnosti preventivnih programa i multidisciplinarnih intervencija u populaciji zdravstvenih radnika.

LITERATURA

1. Vos T, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
2. Hoy D, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968–74.
3. Sikiru L, Hanifa S. Prevalence and risk factors of low back pain among nurses in a typical Nigerian

hospital. *Afr Health Sci.* 2010;10(1):26–30.

4. Mehrdad R, Dennerlein JT, Haghighat M, Aminian O. Association between psychosocial factors and musculoskeletal symptoms among Iranian nurses. *Am J Ind Med.* 2016;59(2):157–66.
5. Shieh SH, Sung FC, Su CH, Tsai Y, Hsieh VC. Increased low back pain risk in nurses with high workload for patient care: a questionnaire survey. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(4):525–9.
6. Lorusso A, Bruno S, L'Abbate N. Musculoskeletal disorders among nursing personnel. *Appl Ergon.* 2007;38(5):607–615.
7. Smith DR, Wei N, Kang L, Wang RS, Wang L. Musculoskeletal disorders among professional nurses in mainland China. *J Prof Nurs.* 2004;20(6):390–395.
8. Sikiru L, Hanifa S. Prevalence and risk factors of low back pain among nurses in a typical Nigerian hospital. *Afr Health Sci.* 2010;10(1):26–30.
9. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968–974.
10. Punnett L, Wegman DH. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *J Electromyogr Kinesiol.* 2004;14(1):13–23.
11. Andersen LL, Harmsen J, Gyntelberg F, Holtermann A. Physical and psychosocial work environmental risk factors for back pain: a systematic review. *Occup Environ Med.* 2012;69(10):728–736.
12. Mehrdad R, Dennerlein JT, Haghighat M, Aminian O. Association between psychosocial factors and musculoskeletal symptoms among Iranian nurses. *Am J Ind Med.* 2016;59(2):157–166.
13. Joseph L, Pappas D, Aggarwal S. Occupational stress and musculoskeletal disorders among nurses. *Asian J Nurs Educ Res.* 2011;1(1):1–5.
14. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4: European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15(Suppl 2):S192–300.
15. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530.
16. Karahan A, Bayraktar N. Determination of the usage of body mechanics in clinical settings and the occurrence of low back pain in nurses. *J Clin Nurs.* 2004;13(3):341–5.



INDEKS AUTORA

A

Aleksandra Marković 42, 56, 65, 75, 88, 98, 118, 127, 136, 160
Aleksandra Salapura 56
Andrijana Milankov 52, 84
Antonija Verhaz 81
Azra Bureković 50

B

Beata Kos-Kudła 21
Biljana Nedeljković-Beleslin 37
Bojana Carić 29, 67, 75, 127, 136, 145
Bojana Popović 98
Borko Pavlica 81
Branka Čančarević-Đajić 98
Branko Jurišić 68
Bulent Cekic 127

D

Daliborka Tadić 88, 145
Dalibor Vranješ 68
Danijela Dević 98
Danijela Petrić 83
Darjana Marjanović 85
Dimitrije Cvetković 44
Dragana Miljić 36
Dragana Puhalo-Sladoje 74, 153
Dragan Rakanović 118
Dragica Draganović 98
Dragi Stanimirović 60
Draško Kuprešak 73
Dubravka Micić-Zrnić 56
Dušan Biuković 76

Đ

Đorđe S. Popović 55

Đuro Macut 20, 88

G

Gabrijela Malešević 30, 64, 88, 127, 136, 145
George Mastorakos 27
Goran Bokan 66
Gordana Bukara-Radujković 47, 48, 109
Gordana Tešanović 160

I

Irma Ovčina 68
Ivona Risović 26, 83, 118, 127, 145

J

Jasmina Ćirić 34
Jelena Malinović Pančić 63, 75, 127, 136
Jelena Zec 64
Jelica Bjekić-Macut 28

K

Katarina Mitrović 44
Kosana Stanetić 160

L

Lana Mandić 66
Lana Međedović 80
Ljiljana Kos 118
Ljiljana Pašić 81
Ljubinka Cvijetić 82

M

Maja Baretić 31
Maja Latinčić 83, 118
Maja Milinković-Đukić 81

Marija Mičić 85
Marijana Berović 84
Marijana Kovačević 74, 153
Marina Tomanić 72
Marina Vukčević 80
Marko Semiz 77
Milan Mirković 84
Milan Vještica 98
Milena Brkić 43, 75, 88, 127, 136, 145
Milena Francuz Jovičić 160
Milena Mitrović 40
Milica Grujić 81
Milina Tančić-Gajić 41
Milka Mavija 54
Milorad Grujičić 56
Miloš Žarković 33
Miomira Ivović 51
Mirjana Bojić 118
Mirjana Doknić 45
Mirjana Gnjatić 68
Mirjana Šumarac-Dumanović 23
Mirna Usorac 64
Mirsada Terzić 127
Mladen Blagojević 71

N

Nada Banjac 58
Nataša Dodik 85
Nebojša M. Lalić 32
Nevena Bodiroga 80
N. Savić 82

O

Ognjan Skrobić 118
Ognjen Milanović 84
Olivera Čančar 74, 153
Olivera Ljuboja 48

Ozren Kordić 63

P

Pavle Arambašić 118
Peđa Kovačević 59
Petra Blagojević 69

R

Rade Vuković 44
Radmila Baldić 118

S

Sandra Pekić Đurđević 35
Sanja Milanović 65
Sanja Panić Zarić 44
Sara Kisin-Jovanović 98
Siniša Ristić 53
Siniša Stanković 60
Slađana Todorović 44
Snežana Mališ 74, 153
Snežana Polovina 25
Sniježana Hasanbegović 46
Snježana Popović-Pejčić 24, 88, 136, 145
Sonja Bobić 60, 62
Sonja Kovačević 85
Stefan Božić 98
Suzana Savić 73, 160
Svetlana Vujović 22

T

Tamara Dojčinović 65, 70, 75, 81, 127, 136
Tanja Glamočanin 66
Tanja Iličić 60
Tanja Milić-Radić 98
Tanja Šuljak 67

Tatjana Milenković 44

Tijana Tepić 70

V

Valentina Soldat-Stanković 39, 64, 69,
80, 88, 127, 145

Vanja Nežić 68

Velimir Škrbić 118

Verica Petrović 160

Verica Prodanović 74

Vesna Dimitrijević-Srećković 49

Višnja Banjac-Baljak 118

Vladimir Čančar 74, 153

Vlastimir Vlatković 57

Z

Zelija Velija Ašimi 38

Zlatko Pavlović 63

Zoran Aleksić 118

Zoran Mavija 66



GLAVNI ORGANIZATOR

UDRUŽENJE ENDOKRINOLOGA I DIJABETOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS AND DIABETOLOGISTS OF REPUBLIC OF SRPSKA

POKROVITELJ



Министарство здравља и
социјалне заштите
Републике Српске

KOORGANIZATORI



MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA



**Univerzitetski klinički
centar Republike Srpske**

UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

TEHNIČKI ORGANIZATOR



MedNet Banja Luka

ZLATNI SPONZORI



SREBRNI SPONZOR



BRONZANI SPONZORI



SPONZORI



FARMAVITA



SANDOZ



Medtronic



