

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujiović <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

АЛЕКСАНДРА ЈОТИЋ*

ГОЈАЗНОСТ У GESTАЦИЈСКОМ ДИЈАБЕТЕСУ: РИЗИК ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНО ОБОЉЕЊЕ

Са ж е т а к. – Ранија истраживања су показала да жене са претходним гестацијским дијабетесом (пГД) имају двоструко већи ризик за будући кардиоваскуларни догађај (КВД), чак и у одсуству поремећаја гликорегулације и/или типа 2 дијабетеса (Т2Д). Истовремено, гојазност представља високо позициониран и значајан фактор ризика за развој ГД у препорукама професионалних ендокринолошких и гинеколошких удружења.

Резултати претходних студија су указали да су ГД и хипертензивни поремећаји у току трудноће праћени заједничким патофизиолошким поремећајима и метаболичким абнормалностима, васкуларном дисфункцијом, дислипидемијом, гојазношћу, који и након трудноће доприносе повећању кардиоваскуларног морбидитета ових жена, чинећи их ризичном популацијом за обољевање од коронарне болести, инфаркта миокарда и срчане слабости.

Према подацима Финске националне студије, преваленција новонастале хипертензије, у периоду праћења од 20 година, била је највећа у жена са пГД и прекомерно ухрањених, и то чак 4 пута већа, у поређењу са нормално ухрањеним женама са пГД. Студија спроведена у Шведској је након детаљне статистичке анализе и стратификације издвојила ГД као валидан клинички маркер ризика само у прекомерно ухрањених жена, односно оних са индексом телесне масе између 25 и 30 кг/м² у току трудноће.

Процена кардиоваскуларног ризика у току саме трудноће и у раном постпарталном периоду је значајна у циљу идентификовања жена са пГД, са високим ризиком за испољавање КВБ. У том смислу, поред конвенционалних фактора ризика (гојазност, хипертензија), неопходно је дефинисати додатне клиничке маркере кардиоваскуларног ризика у циљу смањења укупног кардиоваскуларног морбидитета.

Кључне речи: гестацијски дијабетес, гојазност, кардиоваскуларна болест

* Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Медицински факултет Универзитета у Београду, и-мејл: aleksandra.z.jotic@gmail.com

Претходна истраживања спроведена на великом броју жена са претходним гестацијским дијабетесом (пГД) указала су на повезаност гестацијског дијабетеса (ГД) и кардиоваскуларне болести (КВБ), односно њеног испољавања у каснијем току живота. Такође, показано је да жене са пГД имају двоструко већи ризик за будући кардиоваскуларни догађај (КВД), чак и у одсуству поремећаја гликорегулације и/или типа 2 дијабетеса (Т2Д). Поред ГД, у анамнези ових жена, идентификовани су и други фактори ризика за КВБ, као што су гојазност, хипертензија и пушење [1].

Са друге стране, гојазност представља високо позициониран и значајан фактор ризика за развој ГД у препорукама професионалних удружења Америчке и Канадске асоцијације за дијабетес, Интернационалне федерације за дијабетес, Националног института за клиничку изузетност Велике Британије и Америчког удружења гинеколога [2]. Истовремено, истраживања су дефинисала променљиве факторе ризика жена са пГД за настанак КВБ, као што су гојазност, однос струк/кук >0.85 , атерогени профил липида, али и прекомерни прираст у телесној маси током трудноће [3]. Најновија метаанализа, која је након стриктне селекције испитаница обухватила шест рандомизованих клиничких студија (публикованих у периоду 2013–2018. године), са преко пет милиона жена са пГД, указала је да је у овој популацији регистровано више од 100.000 КВБ [1]. Резултати ове метаанализе су недвосмислено показали да су жене са пГД у двоструко већем ризику од настанка КВБ у даљем току живота, након порођаја [1]. У том смислу, показано је да је преко пет милиона пацијенткиња са пГД и даље у високом кардиоваскуларном ризику, независно од присуства, односно одсуства постпарталног поремећаја гликорегулације [1].

Резултати претходних студија указали су да су ГД и хипертензивни поремећаји у току трудноће праћени заједничким патофизиолошким поремећајима и метаболичким абнормалностима, васкуларном дисфункцијом, дислипидемијом, гојазношћу, који и након трудноће доприносе повећању кардиоваскуларног морбидитета ових жена, чинећи их ризичном популацијом за обољевање од коронарних болести, инфаркта миокарда и срчане слабости [4].

Подаци засновани на анализи Финског националног регистра, у периоду праћења од две деценије жена са пГД, показали су инциденцију хипертензије од 7,5%, при чему је она била највећа у прекомерно ухрањених жена са пГД. Истовремено, преваленција новонастале хипертензије у периоду праћења од 20 година је била највећа у жена са

пГД и прекомерно ухрањених, и то чак четири пута већа, у поређењу са нормално ухрањеним женама са пГД [5]. Студија која је анализирала податке из Шведског националног регистра, публикована пре пет година, са циљем да процени да ли ГД може бити клинички употребљив маркер ризика за будућу КВБ, као и да ли се у случају упоредне анализе са другим конвенционалним факторима кардиоваскуларног ризика могу дефинисати групе високог ризика за испољавања КВБ. Истраживање је дизајнирано као студија случајева и контрола, а када су испитанице стратификоване по степену ухрањености као и присуству других фактора кардиоваскуларног ризика (пушење, хипертензија), кондициона регресиона анализа је показала да је ГД у личној анамнези валидан клинички маркер ризика само у прекомерно ухрањених жена, односно оних које су имале индекс телесне масе између 25 и 30 кг/м² у току трудноће [6].

Такође, резултати претходног истраживања су показали да су КВД не само чешћи у жена са пГД већ и да се се региструју веома рано, седам година након порођаја. Кохорта је обухватила преко 1,5 милион жена из Француског националног регистра, при чему су жене са пГД, поред тога што су биле гојазне, чешће имале и КВБ [7].

Претходне студије рађене у жена са пГД су указале да се КВД јављају до 28 година након порођаја. Међутим, ова студија је показала да су се инфаркт миокарда, ангина пекторис и мождани удар испољавали само седам година након порођаја [8]. У овој студији се приступило регресионој анализи предефинисаних модела за најчешће КВД, као и КВБ уопште, при чему су жене са пГД биле усклађене према старосној доби, степену ухрањености, заосталом поремећају гликорегулације и присуству хипертензије. У оквиру ове анализе, показано је да су жене са пГД у значајнијем ризику за КВБ, ангину пекторис, инфаркт миокарда и хипертензију [7]. Истовремено, анализа регистра из Велике Британије у периоду 1990–2016. године, показала је да жене са пГД имају значајно виши ризик за испољавање Т2Д, хипертензије и исхемијске болести срца [8].

Метаанализа претходних студија које су евалуирале дебљину каротидног интима медија комплекса (carotid intima media thickness (сИМТ)), који је у том периоду коришћен као сурогат маркер кардиоваскуларног ризика у жена са ГД у току трудноће, као и након порођаја, показала је да је дебљина сИМТ у жена са пГД била већа у поређењу са женама без пГД [9].

Додатно, неалкохолна масна болест јетре представља независни маркер кардиоваскуларног морбидитета [10], чија је преваленција значајно већа у популацији жена са пГД, у поређењу са општом популацијом. Након спроведене униваријатне анализе, варијабле које су показале значајност, попут индекса телесне масе, липидног профила, масе укупног и висцералног масног ткива, укључене су у мултиваријантну анализу, након које су се обим струка, као антропометријска карактеристика, и Матхусда индекс, као параметар инсулинске резистенције, издвојили као значајан маркер повезаности присуства неалкохолне масне болести јетре и ГД [11].

Са друге стране, студије које су анализирале улогу инкретина у испољавању Т2Д и указале на инкретински дефицит у патофизиологији Т2Д, као и резултати бројних студија кардиоваскуларних исхода који су показали позитивне ефекте инкретина, као фармаколошких агенса, на редукцију КВД, биле су увод у истраживања нивоа инкретина у жена са пГД. У том смислу, у жена са пГД показан је снижени инкретински одговор у тесту оралног оптерећења глукозом [12].

Недавно спроведена студија је показала да орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) може бити маркер кардиоваскуларног ризика у жена са пГД. Аутори ове студије су терциле гликемија у првом сату ОГТТ-а <7.9 , $8.0-8.7$, >8.7 mmol/l корелирали са вредностима липидограма три месеца након порођаја, као и гликемијом наше и гликемијом у 120. минути ОГТТ-а. Резултати су показали статистички значајну позитивну корелацију између вредности гликемија у првом сату ОГТТ-а и наведених параметара [13].

У целини, жене са пГД су у двоструко већем ризику за развој КВД независно од присуства или одсуства поремећаја гликорегулације након порођаја. Процена кардиоваскуларног ризика у току саме трудноће и у раном постпарталном периоду је значајна у циљу идентификовања жена са пГД, са високим ризиком за испољавање КВБ. У том смислу, неопходно је дефинисати валидне маркере кардиоваскуларног ризика у жена са пГД, ради смањења будућег кардиоваскуларног морбидитета у даљем току живота.

ЛИТЕРАТУРА

- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* (2019) 62:905–914.
- Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs in Context* 2015; 4: 212282.
- Harreiter J, Dovjak G, Kautzky-Willer A. Gestational Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk after Pregnancy. *Women's Health* (2014) 10(1), 91–108.
- Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S. et al. *International Journal of Cardiology* 286 (2019) 190–197.
- J. Clin. Endocrinol. Metab.*, February 2010, 95(2):772–77.
- Fadl H, Magnuson A, Östlund I, Montgomery S, Hanson U, Schwarcz E. Gestational diabetes mellitus and later cardiovascular disease: a Swedish population based case-control study. *BJOG*. 2014 Nov;121(12):1530–6.
- Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jan 27;15:15.
- Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Med* (2018)15(1): e1002488.
- Li J., He S., Liu P. et al. Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* (2014)14, 132.
- Bedgoni G., Bellentani S., Tiribelli C. Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:33.
- Foghsgaard S, Andreasen C, Vedtofte L, Andersen ES, Bahne E, Strandberg C et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Prevalent in Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus and Independently Associated With Insulin Resistance and Waist Circumference. *Diabetes Care* Jan 2017, 40 (1) 109–116.
- Sung Hoon Yu, Bongjun Cho, Yejin Lee, Eunhye Kim, Sung Hee Choi, Soo Lim, Ka Hee Yi, Young Joo Park, Kyong Soo Park, Hak Chul Jang. Insulin Secretion and Incretin Hormone Concentration in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2011;35:58–64 .
- Retnakaran R., Ye C., Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M. and Zinman B. Screening Glucose Challenge Test in Pregnancy Can Identify Women With an Adverse Postpartum Cardiovascular Risk Factor Profile: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e014231.

Aleksandra Jotić

OBESITY IN GESTATIONAL DIABETES:
RISK FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

S u m m a r y

Earlier studies showed that women with previous gestational diabetes (pGD) are at doubled risk to have a future cardiovascular event (CVE), even in absence of glycemic disorders and/or type 2 diabetes (T2D). At the same time, obesity is a highly positioned and significant risk factor for the development of GD in the recommendations of professional endocrinological and gynecological associations.

Furthermore, results of numerous studies indicated that GD and hypertensive disorders during pregnancy are followed by common pathophysiological and metabolic abnormalities, vascular dysfunction, dyslipidemia, obesity, which even after pregnancy contribute to increased cardiovascular morbidity of these women, making them at risk for coronary heart disease, myocardial infarction and heart failure.

According to the Finnish National Registry, the prevalence of newly diagnosed hypertension in the follow-up period of 20 years was highest in women with pGD and overweight, and even 4 times higher, compared to women with pGD and normal body mass index. A study conducted in Sweden, after a detailed statistical analysis and stratification, identified GD as a valid clinical marker only in overweight, those with a body mass index between 25 and 30 kg/m² during pregnancy.

Cardiovascular risk assessment during pregnancy and in the early postpartum period is important, in order to identify women with pGD at high risk of developing CVD. In that context, in addition to conventional risk factors (obesity, hypertension), it is necessary to define additional clinical markers of cardiovascular risk in order to reduce the overall cardiovascular morbidity.