

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

МИЛЕНА МИТРОВИЋ*

ГЛУКОЗНИ МЕТАБОЛИЗАМ И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ КОД БОЛЕСНИКА СА ХРОНИЧНОМ ОПСТРУКТИВНОМ БОЛЕШЋУ ПЛУЋА

С а ж е т а к. – Хронична обструктивна болест плућа (ХОБП) је честа хронична болест дисајних путева коју карактеришу трајни респираторни симптоми и лимитиран проток ваздуха кроз дисајне путеве. Најчешћи респираторни симптоми су отежано дисање, кашаљ и искашљавање. Најважнији етиолошки фактори за њен настанак су пушење, аерозагађење и генетика. ХОБП је често удружена са конкомитантним хроничним болестима услед заједничких ризико фактора, као што су: пушење, старење и физичка неактивност. Коморбидитети значајно утичу на тежину ХОБП и повећавају ризик од егзацербације болести, хоспитализације и морталитета. Преваленција метаболичког синдрома код болесника са ХОБП, према различитим истраживањима, износи 21–58%. Метаболички синдром (МетС) представља скуп метаболичких поремећаја (централна гојазност, хипергликемија, хипертриглицеридемија, смањен HDL холестерол, хипертензија) који повећава ризик од кардиоваскуларних болести (КВБ) и дијабетеса типа 2. Чиниоци који су повезани са честом појавом метаболичког синдрома код пацијената са ХОБП-ом су: гојазност, смањена физичка активност, пушење цигарета, употреба кортикостероида, инфламација, оксидативни стрес и хипоксија. Код пацијената са ХОБП постојање МетС-а повезано је са чешћим и дужим погоршањима и повећаном смртношћу.

Кључне речи: хронична обструктивна болест плућа, метаболички синдром, гојазност, шећерна болест

* Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Клинички центар Војводине, и-мејл: mitrovicmilena67@gmail.com

УВОД

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је честа хронична болест дисајних путева која се може спречити и лечити. Карактеришу је трајни респираторни симптоми и лимитиран проток ваздуха кроз дисајне путеве због абнормалности дисајних путева и/или алвеола, најчешће услед значајног излагања штетним честицама или гасовима. Најважнији етиолошки фактори за њен настанак су: пушење, аерозагађење и генетика. Патогенезу болести карактерише плућна и системска инфламација, а болест захвата мале дисајне путеве, доводећи до перзистентне опструкције дисајних путева. Клиничке манифестације болести су диспнеја, кашаљ, искашљавање уз честе егзацербације болести и пратеће коморбидитете.

Последње две деценије дошло се до нових сазнања о ХОБП, пре свега кроз повезаност са коморбидитетима, као и сазнања да у оквиру ХОБП постоји системска инфламација, а не само локална инфламација на нивоу плућа, те се сходно томе ХОБП не може посматрати изоловано само као плућно обољење [1,2].

ХОБП је често удружена са конкомитантним хроничним болестима услед заједничких фактора ризика, као што су: пушење, старење и физичка неактивност. Коморбидитети значајно утичу на тежину ХОБП и повећавају ризик од егзацербације болести, хоспитализације и морталитета. Многи болесници са ХОБП имају и више од једног коморбидитета. Идентификација коморбидитета код болесника са ХОБП и класификација у групе може послужити за рану процену ризика и оптимално праћење болесника [3]. Најчешћи су кардиоваскуларни и метаболички коморбидитети, као што су: атеросклероза, хипертензија, инфаркт миокарда, гојазност, хипергликемија, дислипидемија, потхрањеност, губитак мишићне масе, саркопенија, остеопороза, хронична бубрежна инсуфицијенција, као и психички поремећаји у виду анксиозности и депресије.

ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

Епидемиолошки подаци још из 1970. године указују на везу дијабетеса и ХОБП кроз редукацију плућне функције код дијабетесних болесника, као и податак да је дијабетес чест коморбидитет код болесника са ХОБП. И поред тога, дијабетолози ретко мере плућну функцију код дијабетесних болесника, а пулмолози су ретко пратили гликемију

или ниво гликозилираног хемоглобина код пулмолошких болесника. Последњих година значајно расте инциденца и преваленца и дијабетеса и ХОБП у свету. Према подацима *National Health and Nutrition Examination Survey*, 13,5% одрасле популације има спироетријске критеријуме за ХОБП. Обе болести карактерише пораст инциденце са старењем, подмукао почетак болести, што је и разлог да се дијагноза касно поставља [1–3]. Две трећине људи са смањеном плућном функцијом нема постављену дијагнозу ХОБП, као што и велики број дијабетесних болесника остаје недијагностикован.

ПАТОФИЗИОЛОШКИ МЕХАНИЗИМИ ПОРЕМЕЋАЈА ГЛУКОЗНОГ МЕТАБОЛИЗМА У ХОБП

Оксидативни стрес, системска инфламација и хипоксија повећавају инсулинску резистенцију и доприносе развоју типа 2 дијабетеса. Наведени механизми су посебно присутни у фази егзацербације ХОБП, када је и велика преваленца акутне хипергликемије. Сметње са дисањем у оквиру ХОБП одговорне су и за редуковану физичку активност и пораст телесне масе, што су важни фактори ризика за настанак инсулинске резистенције, метаболичког синдрома и типа 2 дијабетеса. Примена кортикостероида у фазама егзацербације (посебно системских) такође доприноси погоршању инсулинске резистенције и повећава ризик од развоја типа 2 дијабетеса, или доводи до погоршања метаболичке контроле постојећег дијабетеса [4].

Компоненте системске инфламације могу бити одговорне за системске манифестације ХОБП и могу да погоршају коморбидитете. У великој популационој студији Томсена (Thomsen) и сарадника, системска инфламација (повећан ниво Ц-реактивног протеина (ЦРП), фибриногена и броја леукоцита) је била повезана са два до четири пута већим ризиком за настанак кардиоваскуларне болести, дијабетеса, карцинома плућа и пнеумоније, док је у другој студији, проучавањем шест инфламаторних маркера (ЦРП, *interleukin-6*, *C-X-C motif chemokine ligand 8*, фибриноген, *tumor necrosis factor- α* и леукоцити), показано да је 70% болесника са ХОБП имало неке компоненте системске инфламације и да је 16% имало перзистентну инфламацију [4,5].

ХОБП И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ

Преваленција метаболичког синдрома код болесника са ХОБП, према различитим истраживањима, износи 21–58%. Гојазност је главна компонента метаболичког синдрома и представља фактор ризика за настанак ХОБП, као и фактор ризика за развој типа 2 дијабетеса [6]. Гојазност утиче на плућну функцију преко смањења експираторног резервног волумена и функционалног резидуланог капацитета, утицајем на екстрапулмоналне рестриктивне компоненте. Гојазност утиче на системску и плућну инфламацију (*interleukin-6*, *tumor necrosis factor- α* у масном ткиву), а централна гојазност носи и смањену продукцију адипонектина, који има антиинфламаторни ефекат. Већа преваленца гојазности је у благим до умереним облицима ХОБП (16–24%) у односу на теже форме болести (6%), као и у односу на фенотипске облике ХОБП (чешћа код бронхитиса него код емфизема).

Гојазност у болесника са ХОБП је удружена са редукованим капацитетом за физичку активност и осећајем здравља и представља фактор ризика за друге коморбидитете [7]. Блага до умерена гојазност је удружена са бољим преживљавањем болесника са ХОБП (*obesity paradox* у ХОБП). Резултати метаанализа о удружености индекса телесне масе (ИТМ) и преживљавања код ХОБП указују на следеће [8, 9]:

ИТМ < 21.75 kg/m² => велики ризик од смрти

ИТМ = 30 kg/m² => мањи ризик од смртности (-31%)

ИТМ > 32 kg/m² => протективни ефекат се губи

Физичка активност и рестрикција калоријског уноса побољшавају исход код гојазних болесника са ХОБП. Осим гојазности, код болесника са ХОБП често сусрећемо и проблем саркопеније, која је присутна у око 15–35% болесника са ХОБП. Саркопенија без абдоминалне гојазности негативно утиче на физичку активност, мишићну снагу, издржљивост респираторног циклуса и максимално оптерећење. Саркопенија повећава морталитет код пушача са или без ХОБП, независно од година и пола [8, 9].

ХОБП И ДИЈАБЕТЕС

Дијабетес је удружен са редукцијом плућне функције. Хипергликемија и инфламација, као нераздвојиви фактори, могу имати утицај на абнормалности у плућној функцији кроз различите патогенетске

механизме. Редукција плућног еластичитета и плућног волумена су последица процеса гликозилације протеина колагена и еластина [10]. Микроваскуларне промене у плућним капиларима, које настају у условима лоше гликорегулације и дугогодишњег трајања дијабетеса, могу довести до отежане дифузије гасова. Хронична инфламација, честе респираторне инфекције и неуропатија френичног нерва доводе до дисфункције дијафрагме и могу допринети редукцији плућне функције [10].

Код болесника са дијабетесом, лечење респираторних болести побољшава дисање, ствара услове за повећање физичке активности и контролу телесне масе. Мере за побољшање дисања код болесника са дијабетесом укључују: редукцију или престанак пушења, вакцинацију против инфлуенце уз интензивну антибиотску терапију респираторних инфекција уз примену дугоделујућих бронходилататора, у циљу редукције егзацербације болести. На овакав начин може се смањити оксидативни стрес и системска инфламација, редуковати инсулинска резистенција и побољшати метаболичка контрола дијабетеса [10, 11].

Имајући у виду напред наведено, још увек у клиничкој пракси постоји дилема да ли би требало мерити плућну функцију дијабетесним болесницима или глукозну толеранцију код болесника са ХОБП? Код особа са дијабетесом потребно је урадити испитивање плућне функције у следећим стањима: код пушача са респираторном симптоматологијом, код болесника са рекурентним респираторним инфекцијама и код оних са редукованом физичком активношћу [11, 12]. Код болесника са ХОБП који имају факторе ризика за дијабетес, потребно је урадити скрининг на дијабетес по уобичајеном протоколу (мерење јутарње гликемије, двочасовни *oral glucose tolerance test* са 75 грама глукозе, одређивање нивоа гликозилираног хемоглобина). Ако се већ лече од дијабетеса обавезна је контрола гликемијских параметара са циљем добре метаболичке контроле, што може редуковати системску инфламацију и респираторну инфекцију, са повољним учинком на учесталост егзацербација болести и прогресије ХОБП [11, 12]. Потребно је практиковати употребу минималних ефективних доза инхалаторних или оралних кортикостероида, у циљу избегавања погоршања гликемијске контроле код болесника са дијабетесом или погоршања инсулинске резистенције и повећања ризика од развоја типа 2 дијабетеса код особа које немају шећерну болест [13].

ЗАКЉУЧАК

Многи протоколи за лечење болесника са ХОБП су базирани на основу препорука клиничких студија који искључују болеснике са ХОБП који се типично срећу у свакодневној клиничкој пракси, као што су болесници старији од 75 година, они који имају тешке форме болести, као и болесници са пратећим коморбидитетима. Болеснике са ХОБП и пратећим коморбидитетима требало би лечити сходно актуелним водичима, све док не буду доступни резултати будућих испитивања у поменутиим ризичним категоријама болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92-100.
- Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD guidelines: a review of the 2018 GOLD report. *Mayo Clin Proc* 2018;93:1488-1502.
- Vaz Fragoso CA. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in aging populations. *COPD* 2016;13:125-129.
- Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:982-988.
- Doehner W, Haeusler KG, Endres M, Anker SD, MacNee W, Lainscak M. Neurological and endocrinological disorders: orphans in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011;105(Suppl 1):S12-S19.
- Cebron Lipovec N, Beijers RJHCG, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AMWJ. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016;13:399-406.
- Škrbić D. Metabolički sindrom kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i bronhiektazijama [disertacija]. Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija, 2015.
- Koul PA. Metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India* 2016;33:359-361.
- Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2019;198:160-188.
- Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:132.

- Kinney GL, Baker EH. Type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease: need for a double-pronged approach. *Diabetes Manag (London)* 2014;4:307-310.
- Glaser S, Kruger S, Merkel M, Bramlage P, Herth FJ. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015;89:253-264.
- Mekov EV, Slavova YG, Genova MP, Tsakova AD, Kostadinov DT, Minchev DD, Marinova DM, Boyanov MA. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients: impact on quality of life and lung function. *Folia Med (Plovdiv)* 2016;58:36-41.

Milena Mitrović

GLUCOSE METABOLISM AND METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S u m m a r y

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation, due to airway and/or alveolar abnormalities. The most common respiratory symptoms include dyspnea, cough and/or sputum production. The main risk factor for COPD is tobacco smoking, biomass fuel exposure, air pollution and genetics. In most patients, COPD is frequently associated with concomitant chronic diseases, due to a number of shared risk factors, such as smoking, ageing, and physical inactivity. Comorbidities significantly contribute to COPD disease severity and increase the risk of exacerbations, hospitalisations and mortality.

The prevalence of metabolic syndrome in patients with COPD, according to various studies, is 21–58%. The metabolic syndrome (MetS) represents a cluster of metabolic disorders (central obesity, hyperglycemia, dyslipidemia-raised triglycerides and decreased HDL cholesterol, hypertension) which increases the risk of cardiovascular disease (CVD) and diabetes type 2. Factors which are associated with frequent occurrence of metabolic syndrome in COPD patients are: obesity, reduced physical activity, cigarette smoking, corticosteroid usage, inflammation, oxidative stress and hypoxia. In COPD patients, existence of MetS is associated with more frequent and longer exacerbations and increased mortality.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus