

Medicinska istraživanja

Uređivački odbor – Editorial board

Glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Akademik Đorđe Radak, redovni član SANU

Sekretar – secretary

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

Akademik Miodrag Ostojić
Akademik Vladimir Kostić
Akademik Vladimir Bumbaširević
Akademik Dragan Micić
Akademik Predrag Peško
Akademik Nebojša Lalić
Prof. dr Lazar Davidović
Prof. dr Gordana Basta-Jovanović
Prof. dr Vesna Bošnjak-Petrović
Prof. dr Tanja Jovanović
Prof. dr Dragan Delić
Prof. dr Laslo Puškaš
Prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić
Prof. dr Nada Dimković
Prof. dr Ivanka Marković
Prof. dr Vladimir Trajković
Prof. dr Vojislav Parezanović
Prof. dr Petar Otašević

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

Евгении Иванович Чазов – Rusija, Russia
Николај Романович Палеев – Rusija, Russia
Basil D. Thanopoulos – Grčka, Greece
Nicholas Kastilambros – Grčka, Greece
Александар Аметов – Rusija, Russia
Manuel Serrano – Rios – Španija, Spain
Felipe F. Casanueva – Španija, Spain
Maria Angelica Milgino – Brazil, Brazil
Ralf Ferdinand Basting – Nemačka, Germany
Albert Hofman – Holandija, Netherlands
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

Tehnički sekretar

Dr sc. Viktorija Popović

Sadržaj

THE ROLE OF THE LIVER IN GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN OBESITY	1
ULOGA JETRE U METABOLIZMU GLUKOZE I LIPIDA U STANJU GOJAZNOSTI	1
Julijana Stanimirović, Milan Obradović, Zoran Gluvić, Esmā R. Isenović	
MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	7
MULTIPLA SKLEROZA KOD DECE I ADOLESCENATA	7
Jasna Jančić, Blažo Nikolić, Šarlota Mesaroš, Marija Mostarica Stojković, Tatjana Pekmezović, Jelena Drulović	
PREBIOTICS AS FOOD SUPPLEMENTS	14
PREBIOTICI KAO DODACI U ISHRANI	14
Danka Đorović, Miloš Maksimović, Đorđe Radak	
MOBBING IN HEALTH CARE INSTITUTIONS	18
MOBING U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA	18
Sofija Dušović	
FACTORS OF ADOLESCENT REPRODUCTIVE AND SEXUAL HEALTH	23
FAKTORI KOJI UTIČU NA REPRODUKTIVNO I SEKSUALNO ZDRAVLJE ADOLESCENATA	23
Marija Duganovska	
HEALTH LITERACY IN ELDERLY	28
ZDRAVSTVENA PISMENOST U POPULACIJI STARIH OSOBA	28
Jelena Brcanski, Aleksandra Jović Vraneš	
PROBIOTICS AS FOOD SUPPLEMENTS	31
PROBIOTICI KAO DODACI U ISHRANI	31
Danka Đorović, Miloš Maksimović, Đorđe Radak	

THE ROLE OF THE LIVER IN GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN OBESITY

ULOGA JETRE U METABOLIZMU GLUKOZE I LIPIDA U STANJU GOJAZNOSTI

Julijana Stanimirović¹, Milan Obradović¹, Zoran Gluvić^{2,3}, Esma R. Isenović^{1,4}

Summary

The liver plays a vital role in metabolic homeostasis and represents a major site for complex regulation of substrates (carbohydrates, lipids, and proteins) by insulin and other hormones. The significance of liver metabolic functions in many pathophysiological conditions is highlighted over the past decades. Mechanisms of obesity-induced metabolic disturbance in the liver are the topic of numerous research studies. Metabolic and hormonal changes which are caused primarily by visceral obesity lead to hepatic lipid accumulation. Increased prevalence of obesity and the development of metabolic syndrome contribute to pathophysiological changes in the liver and development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), one of the most common diseases in Western societies. In this review, we discussed most recent literature data related to the role of the liver in glucose and lipid metabolism in obesity.

Key words: glucose, lipids, liver, metabolism, obesity

Sažetak:

Jetra ima važnu ulogu u održavanju metaboličke homeostaze i predstavlja mesto kompleksne regulacije metabolizma supstrata (ugljenih hidrata, lipida i proteina) od strane insulina i drugih hormona. Proteklih decenija ističe se značaj metaboličkih funkcija jetre u brojnim patološkim stanjima. Mehanizmi kojima gojaznost dovodi do poremećaja metaboličkih procesa u jetri su danas predmet mnogobrojnih istraživanja. Metaboličke i hormonske promene koje su posledica prevashodno visceralne gojaznosti, dovode vremenom do nagomilavanja lipida u jetri. Povećana učestalost gojaznosti i razvoj metaboličkog sindroma doprinose pojavi patofizioloških promena u jetri i razvoju nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD), jednoj od najčešćih bolesti jetre u zapadnoevropskim zemljama. U ovom preglednom članku razmotrili smo najnovije literaturne podatke koji se odnose na ulogu jetre u metabolizmu glukoze i lipida u stanju gojaznosti.

Ključne reči: glukoza, gojaznost, jetra, lipidi, metabolizam

Uvod

Pored glavne uloge u detoksikaciji organizma, jetra ima važnu ulogu u održavanju metaboličke homeostaze i predstavlja mesto kompleksne regulacije metabolizma supstrata (ugljenih hidrata, lipida i proteina) od strane insulina i drugih hormona. Kao glavni regulator metabolizma energetskih supstrata, jetra preuzima nutrijente iz digestivnog trakta portnom venom, iz sistemske cirkulacije hepatičnom arterijom i iz limfnog sistema (1). Nakon preuzimanja, nutrijenti se u jetri metabolišu, a potom se kontrolisano oslobodaju u cirkulaciju (2). Proteklih decenija ističe se značaj metaboličkih funkcija jetre u brojnim patološkim stanjima (3). Jetra je organ koji je najviše izložen nakupljanju lipida u gojaznosti. Povećana učestalost gojaznosti i razvoj metaboličkog sindroma doprinose pojavi patofizioloških promena u jetri i razvoju nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD), jednoj od najčešćih bolesti jetre u zapadnoevropskim zemljama. NAFLD povećava podložnost jetre akutnim poremećajima u funkciji i može dovesti do razvoja ciroze i karcinoma jetre (4, 5).

METABOLIZAM GLUKOZE U JETRI

Jetra ima jedinstvenu ulogu u kontroli metabolizma ugljenih hidrata održavajući koncentraciju glukoze u opsegu normalnih vrednosti, ekspresijom brojnih enzima koji se alternativno aktiviraju u zavisnosti od porasta ili pada koncentracije glukoze u krvi.

Nakon intestinalne apsorpcije, glukoza putem portne cirkulacije dospeva u jetru, a potom u sistemsku cirkulaciju. Koncentracija glukoze u cirkulaciji predstavlja razvnotežu između sinteze glukoze u jetri i preuzimanja glukoze od strane perifernih tkiva (uglavnom skeletnih mišića) (6). Sinteza glukoze u jetri je regulisana mehanizmom povratne sprege koja uključuje direktan efekat glukoze, tj. kada se poveća koncentracija glukoze u krvi, sinteza u jetri se smanjuje i obrnuto (7). Kompleksnija regulacija metabolizma glukoze uključuje α i β ćelije pankreasa, koje odgovaraju na koncentraciju glukoze u plazmi tako što modifikuju sekreciju glukagona i insulina. Tokom postprandijalne faze koncentracija glukoze u krvi raste i približno 10-25% unete glukoze preuzimaju hepatociti (8 – 10). Ulazak glukoze u ćeliju odvija se uz pomoć proteina nosača koji olakšavaju transport gluko-

ze kroz ćelijsku membranu i oni su identifikovani kao članovi familije GLUT (do sada opisano 14 GLUT izoformi) (11). Iako su sličnih struktura, svaki član GLUT familije je specifično distribuiran po tkivima i podložan je specifičnim regulatornim mehanizmima, da bi se zadovoljile potrebe različitih tkiva. GLUT su u hepatocitima prisutni u unutarćelijskim depoima i u plazma membrani (12). GLUT2 je najzastupljenija GLUT izoforma u jetri (13 – 15); ima visok kapacitet, a nizak afinitet za glukozu. Transkripcija GLUT2 gena je istovremeno regulisana glukozom (16) i lipogenim faktorom, proteinom koji se vezuje za sterol regulatorni element (SREBP; *engl. sterol regulatory element-binding protein*) -1C (17), te kontrola transkripcije GLUT2 gena predstavlja mogući korak na putu ka glukolipotoksičnosti. Za razliku od GLUT4, koji se ekspresira u mišićnom i masnom tkivu, ekspresija i aktivnost GLUT2 je nezavisna od delovanja insulina. U hepatocitima se preuzeta glukoza fosforiliše do glukozo-6-fosfata u prisustvu glukokinaze (GCK, *engl. glucokinase*). Glukozo-6-fosfat se dalje uključuje u proces glikolize ili se koristi za sintezu glikogena, u zavisnosti od stanja metabolizma. U stanju gladovanja, jetra obezbeđuje energiju organizmu razgradnjom glikogena već 2-6 časova nakon obroka, dok tokom produženog gladovanja u jetri započinje *de novo* sinteza glukoze (glukoneogeneza) (18).

Insulin ostvaruje svoje efekte na fluks glukoze u jetri direktnim i indirektnim mehanizmima (19, 20). Direktni efekti insulina se dalje mogu podeliti na akutne efekte insulina koji dovode do brzog smanjenja sinteze glukoze u jetri (21) i hronične efekte insulina kojima se reguliše ekspresija ključnih enzima glukoneogeneze (22). Indirektni efekti insulina na oslobađanje glukoze iz jetre uključuje supresija lipolize, inhibicija sekrecije glukagona (23, 24) i aktivacija nishodnih puteva hipotalamusa (25). Efekat insulina i drugih hormona na transport glukoze u jetri se ostvaruje preko signalnog puta supstrata receptora za insulin 1 (IRS, *engl. Insulin Receptor Substrate*)/fosfatidilinozitol 3 kinaze (PI3K, *engl. Phosphoinositide 3-Kinase*)/protein kinaze B (Akt, *engl. protein kinase B*) (26 – 28). Fosforilacija Akt dovodi do translokacije unutarćelijskih vezikula koje sadrže GLUT proteine na plazma membranu, što dalje olakšava preuzimanje glukoze u tkiva (29 – 31).

METABOLIZAM LIPIDA U JETRI

Metabolizam lipida započinje u želucu mehaničkom emulzifikacijom i hidrolizom u prisustvu enzima lipaze, a potom se nastavlja u lumenu tankog creva u prisustvu enzima i žučnih kiselina. Zdrava jetra je ključna za apsorpciju lipida u tankom crevu jer se žučne kiseline sintetisaju u hepatocitima i oslobađaju u žučni kanal, a potom u crevo, i dalje vrše emulzifikaciju lipidnih kapi omogućavajući njihovu hidrolizu od strane enzima lipaze (1).

Dobijeni produkti varenja lipida se apsorbuju u enterocite uz pomoć žučnih kiselina. Dalje se apsorbovani produkti resintetišu u enterocitima i pakuju u lipoproteinske partikule – nascentni hilomikroni, koji ulaze u limfne sudove abdomena, a potom u cirkulaciju dva sata nakon unosa hrane (32). Nascentni hilomikroni u cirkulaciji gube dva glavna apoproteina (apoA-I i apoA-IV), koji bivaju zamenejni sa apoE i apoC-II. ApoC-II aktivira adipo-citnu lipoproteinsku lipazu (LPL), koja olakšava digestiju triglicerida (Tg) (iz hilomikrona) na masne kiseline i glicerol (33). Masne kiseline se delimično preuzimaju iz cirkulacije i skladište u adipocitima ili hepatocitima, dok ostaci hilomikrona ponovo ulaze u krvotok. ApoE potom prepoznaju receptor lipoproteina male gustine (LDL, *engl. Low-Density Lipoprotein*) na membrani hepatocita, protein koji je u vezi sa LDL receptorom (LRP; *engl. LDL receptor-related protein*) i skevendžer receptor B1, koji olakšavaju preuzimanje ostataka hilomikrona u jetru. U jetri se ostaci hilomikrona konačno razlažu unutarćelijskim lizozomima, i njihov glicerol, masne kiseline, holesterol, aminokiseline i fosfatni ostaci se metabolišu i recikliraju u nove lipoproteine veoma male gustine (VLDL, *engl. Very-Low-Density Lipoprotein*), koji se transportuju u cirkulaciju. Deo VLDL se razlaže na LDL i masne kiseline u perifernim tkivima. Jetra kontroliše koncentraciju holesterola u krvi uklanjanjem LDL i sintezom VLDL (3). Lipoproteini visoke gustine (HDL, *engl. High-Density Lipoprotein*) prikupljaju holesterol, glicerol i masne kiseline iz krvi i transportuju ih u jetru.

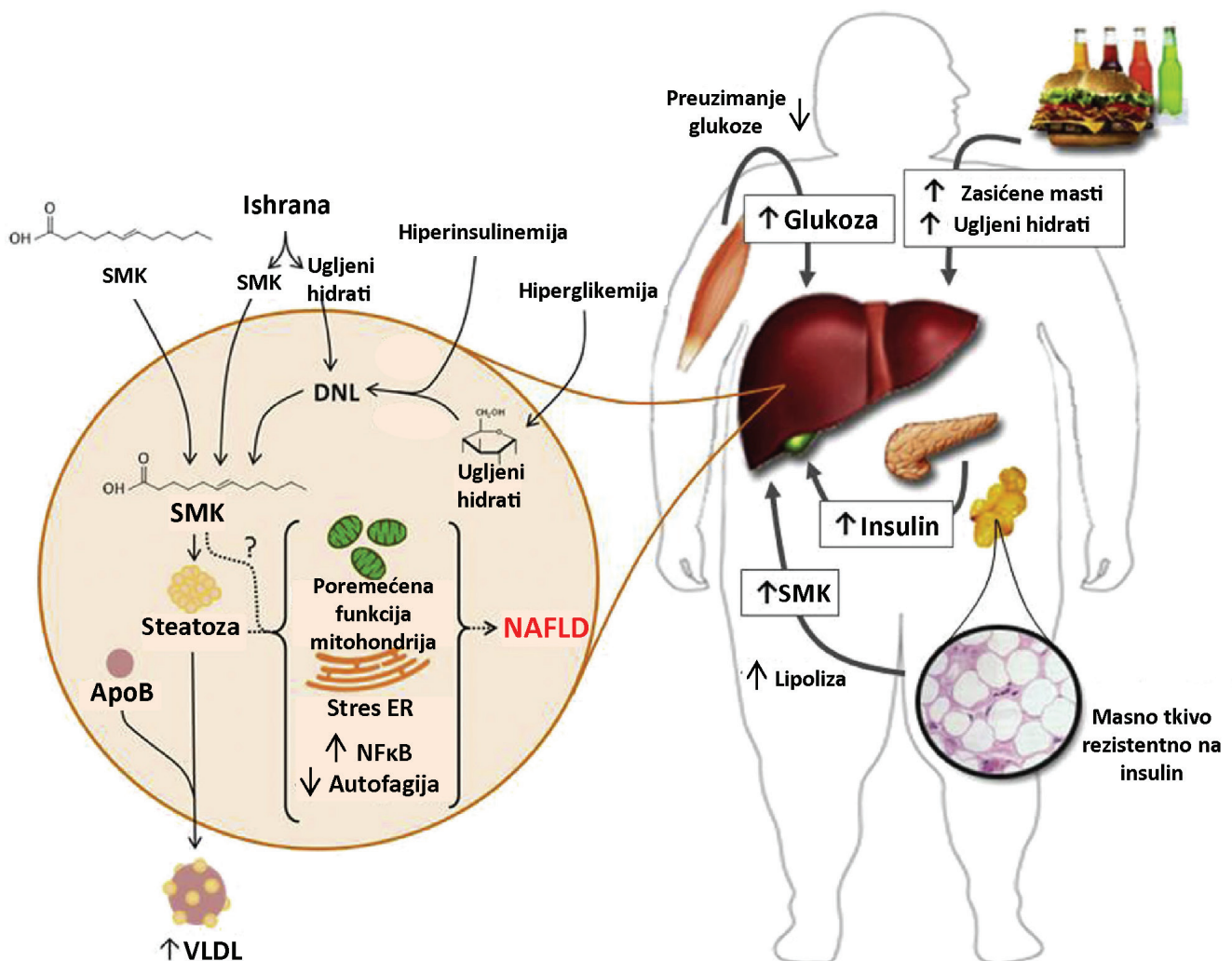
Masne kiseline u jetri potiču od endogene lipogeneze, oslobađaju se iz lizozoma u procesu autofagije ili potiču od plazma pula slobodnih masnih kiselina (SMK), koje se aktivno preuzimaju iz cirkulacije. U zavisnosti od stanja metabolizma, masne kiseline se ili prevode u Tg i skladište, ili se brzo metabolišu u procesu β -oksidacije masnih kiselina, koji predstavlja predominantni izvor energije tokom gladovanja. Lipogeneza u jetri podrazumeva *de novo* sintezu masnih kiselina od acetil-koenzima A (CoA) ili malonil-CoA u reakciji koju katalizuju acetil-CoA karboksilaza (ACC, *engl. acetyl-CoA carboxylase*) i sintaza masnih kiselina (FAS, *engl. fatty acid synthase*). Elongacija lanaca masnih kiselina zahteva prisustvo nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) kao redukujućeg agensa, koji vodi poreklo iz puta pentozo fosfata. S obzirom da masne kiseline i njihovi metaboliti uzrokuju lipotoksičnost ćelija i promovišu sintezu reaktivnih oblika kiseonika (ROS, *engl. reactive oxygen species*), one se skladište u vidu Tg, koji su relativno inertna jedinjenja. Tg se dalje skladište u lipidne kapi ili se uključuju u sintezu VLDL. Plazma pul SMK potiče od lipolize u adipocitima, koja se uglavnom dešava u stanju gladovanja. Lipolizu u adipocitima stimulišu kateholamini, natriuretični peptidi i glukagon, dok je uglavnom inhibira insulin.

Transport SMK u ćelije jetre je strogo kontrolisan proces. Mehanizmi transporta SMK u ćeliju nisu potpuno

razjašnjeni, ali je poznato da SMK ulaze u hepatocite difuzijom ili posredstvom transmembranskih proteina (34). Do sada su u jetri identifikovana tri transportera koji olakšavaju transport SMK: protein plazma membrane koji vezuje masne kiseline (FABP, *engl. fatty acid binding protein*) (35), polipeptid za transport masnih kiselina (FATP, *engl. fatty acid transport polypeptide*) (36) i tranlokaza masnih kiselina (FAT/CD36, *engl. fatty acid translocase*) (34, 37). Najviše izučavan protein asociran sa membranom, koji učestvuje u transportu SMK u hepatocitima je FAT/CD36. Stanje rezistencije na insulin (IR, *engl. Insulin Resistance*), koje je karakteristično za gojaznost i metabolički sindrom, praćeno je povećanom lipolizom u adipocitima, dovodeći do povećanja koncentracije SMK u plazma pulu nezavisno od nutritivnog statusa organizma (38). U tom slučaju hepatociti preuzimaju SMK olakšanim transportom (posredstvom transmembranskih proteina) pre nego difuzijom (39). Stoga su transporteri SMK u fokusu istraživanja NAFLD u okviru kojih je i identifikovana njihova raznolikost. Studije su pokazale da je povećana translokacija FAT/CD36 proteina na plazma membranu hepatocita u gojaznosti povezana sa razvojem IR i dijabetes melitus tipa 2 (T2DM, *engl. type 2 diabetes mellitus*) (1, 40, 41).

POREMEĆAJ METABOLIZAMA GLUKOZE I LIPIDA U GOJAZNOSTI

Mehanizmi kojima gojaznost dovodi do poremećaja metaboličkih procesa u jetri su danas predmet mnogobrojnih istraživanja (42). Metaboličke i hormonske promene koje su posledica prevashodno visceralne gojaznosti, dovode vremenom do nagomilavanja lipida u jetri. Smatra se da pojačano oslobađanje lipida iz visceralnog masnog tkiva u gojaznosti povećava koncentraciju SMK u portnoj cirkulaciji (43). Periferna tkiva nisu u dovoljnoj meri osetljiva na insulin, smanjujući na taj način korišćenje glukoze kao izvora energije, što za posledicu ima povećanje glukoze u cirkulaciji i njenu dostupnost za druge metaboličke procese, uključujući sintezu SMK (44). Neto efekat insulina na adipocite u fiziološkim uslovima je povećano preuzimanje SMK iz lipoproteina i smanjeno oslobađanje u cirkulaciju (45). Međutim, u stanju IR dešava se suprotno, što za posledicu ima povećanu koncentraciju SMK u cirkulaciji (46). U tom slučaju, jetra, kao i drugi organi, bivaju izloženi visokim koncentracijama SMK, koje se moraju ukloniti iz cirkulacije. U zdravom organizmu jetra se brzo prilagođava pojačanom dotoku SMK u postprandijalnoj fazi njihovom brzom esterifikacijom (47). Još nije potpuno



Slika 1. Metabolizam glukoze i lipida u gojaznosti. Apo-B – apolipoprotein B; DNL – *de novo* lipogeneza; ER – endoplazmatični retikulum; NFκB – nuklearni faktor-κB; SMK – slobodne masne kiseline; NAFLD – nealkoholna bolest masne jetre. Preuzeto i modifikovano iz (57, 58).

razjašnjeno zašto jetra skladišti lipide. Smatra se da kada se prekorači kapacitet jetre za ukljanjanje SMK (u vidu njihove sekrecije ili oksidacije), jetra ih skladišti u vidu Tg (48). Međutim, povećana sinteza Tg ne može da kompenzuje dotok velikih količina SMK u jetru tokom dužeg vremenskog perioda (49), što direktno doprinosi razvoju IR u jetri, steatoze jetre i NAFLD (50 – 53). Studije pokazuju da gojaznost i posledično skladištenje SMK u vidu Tg u jetri predstavljaju važne faktore rizika za razvoj steatoze jetre i NAFLD (42). Takođe, hronično povećanje β -oksidacije SMK u mitohondrijama, dovodi do disfunkcije mitohondrija (54), inflamatornog odgovora (aktivacija Kupferovih ćelija) i lipoapoptoze hepatocita (55, 56).

Glavne karakteristike IR u jetri su povećana glukoneogeneza i lipogeneza, smanjeno preuzimanje glukoze u jetri i smanjena lipoliza (59 – 63). IR predstavlja stanje u kome periferna ciljna tkiva ne mogu u punoj meri da odgovore na fiziološke koncentracije insulina u cirkulaciji, pa stoga dolazi do smanjenog korišćenja glukoze kao izvora energije i povećanja nivoa glukoze u krvi, tj. hiperglikemije (44, 64 – 67). U početnom stadijumu razvoja IR, da bi se postigle fiziološke vrednosti glukoze, pankreas pojačano luči insulin te dolazi do kompenzacije IR povećanjem koncentracije insulina u cirkulaciji tj. hiperinsulinemije (63, 68). Iako hiperinsulinemija može da kompenzuje nastalu hiperglikemiju u nekoj meri, takođe može dovesti i do pojačanog dejstva insulina u tkivima koja zadržavaju normalnu osetljivost na insulin (53). Nakon perioda kompenzatorne hiperinsulinemije ipak dolazi do poremećaja funkcije β -ćelija pankreasa, nedovoljnog lučenja insulina i poremećaja u metabolizmu lipida i glukoze u ćelijama (69).

Smanjena sekrecija insulina, u kombinaciji sa rezistencijom na njegovo delovanje, rezultira T2DM, razornoj bolesti koja dostiže proporcije epidemije. Takođe, podatak da više od 90% gojaznih pacijenata sa T2DM boluje od NAFLD ukazuje na blisku vezu između ova dva patofiziološka stanja (70, 71). NAFLD je bolest koju prati širok spektar stanja: masna jetra (steatoza), naprednija steatoza praćena nekroinflamacijom sa ili bez fibroze tkiva (nealkoholni stetohepatitis), i ozbiljnije bolesti jetre kao što su ciroza i karcinom jetre (72). Pacijenti sa

NAFLD gotovo uvek imaju IR u jetri, koja povećava rizik za razvoj T2DM (70). Povećana sinteza i oslobađanje inflamatornih citokina iz masnog tkiva mogu doprineti razvoju IR u jetri. U prilog tome idu rezultati studije u kojoj su korišćeni gojazni miševi (HF ishrana), a kod kojih je došlo do razvoja IR i steatoze jetre, iako koncentracija SMK u portalnoj cirkulaciji nije bila povećana (73). U istoj studiji je zapažena povećana koncentracija citokina, kao što su interleukini, poreklom iz intraperitonealnog masnog tkiva gojaznih miševa. Ranije je pokazano da visceralno masno tkivo gojaznih osoba oslobađa dva do tri puta više interleukina u poređenju sa subkutanim masnim tkivom (74). Tokom gojaznosti i IR dolazi do poremećaja u signalnoj kaskadi IRS/PI3K/Akt i ekstracelularnim signalima regulisanih kinaza 1 i 2 (ERK1/2, *engl. Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2*) (52, 75, 76), a samim tim i poremećaja u translokaciji GLUT na plazma membranu (77). Povećana sinteza glukoze u jetri i smanjeno preuzimanje od strane perifernih tkiva dovodi do hiperglikemije (6). Adipociti smanjuju preuzimanje glukoze u perifernim tkivima otpuštajući veliku količinu SMK, koje dodatno stimulišu sintezu glukoze u jetri (46).

ZAKLJUČAK

Učestalost gojaznosti i pratećih komorbiditeta, uključujući i bolesti jetre, drastično raste poslednjih decenija. Jetra je organ koji je najviše izložen nakupljanju lipida u gojaznosti (78), i predstavlja mesto kompleksne regulacije metabolizma supstrata (glukoze, lipida itd.) od strane insulina i drugih hormona. Mehanizmi kojima gojaznost dovodi do poremećaja metabolizma glukoze i lipida u jetri su danas predmet mnogobrojnih istraživanja (42). S obzirom da poremećaj metaboličkih procesa u jetri u stanju gojaznosti može dovesti do ozbiljnih komplikacija i bolesti jetre, razumevanje ovih bazičnih mehanizama je važno za razvoj novih pristupa u terapiji.

Zahvalnica

Izrada ovog rada je finansirana sredstvima sa projekta br. 173033 (E.R.I.) od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

Literatura

1. Bradbury, M.W., *Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. 290(2): p. G194-8.
2. Fujimoto, M., et al., *A role for iNOS in fasting hyperglycemia and impaired insulin signaling in the liver of obese diabetic mice*. Diabetes, 2005. 54(5): p. 1340-8.
3. Bechmann, L.P., et al., *The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases*. J Hepatol, 2012. 56(4): p. 952-64.
4. Wong, V.W., et al., *Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years*. Gut, 2010. 59(7): p. 969-74.
5. McPherson, S., et al., *Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management*. J Hepatol, 2015. 62(5): p. 1148-55.
6. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. 414(6865): p. 799-806.
7. Nordlie, R.C., J.D. Foster, and A.J. Lange, *Regulation of glucose production by the liver*. Annu Rev Nutr, 1999. 19: p. 379-406.
8. Capaldo, B., et al., *Splanchnic and leg substrate exchange after ingestion of a natural mixed meal in humans*. Diabetes, 1999. 48(5): p. 958-66.
9. Ferrannini, E., et al., *The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study*. Diabetes, 1985. 34(6): p. 580-8.
10. Woerle, H.J., et al., *Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. 284(4): p. 10.
11. Charron, M.J., et al., *A glucose transport protein expressed predomi-*

- nately in insulin-responsive tissues. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(8): p. 2535-9.
12. Hah, J., et al., *Demonstration of an insulin-insensitive storage pool of glucose transporters in rat hepatocytes and HepG2 cells.* J Cell Physiol, 1992. 152(1): p. 56-63.
 13. Aschenbach, J.R., et al., *Expression of mRNA for glucose transport proteins in jejunum, liver, kidney and skeletal muscle of pigs.* J Physiol Biochem, 2009. 65(3): p. 251-66.
 14. Burcelin, R., et al., *Liver hyperplasia and paradoxical regulation of glycogen metabolism and glucose-sensitive gene expression in GLUT2-null hepatocytes. Further evidence for the existence of a membrane-based glucose release pathway.* J Biol Chem, 2000. 275(15): p. 10930-6.
 15. Burcelin, R., W. Dolci, and B. Thorens, *Glucose sensing by the hepatoportal sensor is GLUT2-dependent: in vivo analysis in GLUT2-null mice.* Diabetes, 2000. 49(10): p. 1643-8.
 16. Rencurel, F., et al., *Requirement of glucose metabolism for regulation of glucose transporter type 2 (GLUT2) gene expression in liver.* Biochem J, 1996. 314(Pt 3): p. 903-9.
 17. Wang, H., G. Kouri, and C.B. Wollheim, *ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity.* J Cell Sci, 2005. 118(Pt 17): p. 3905-15.
 18. Raddatz, D. and G. Ramadori, *Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease.* Z Gastroenterol, 2007. 45(1): p. 51-62.
 19. Giacca, A., et al., *Importance of peripheral insulin levels for insulin-induced suppression of glucose production in depancreatized dogs.* Journal of Clinical Investigation, 1992. 90(5): p. 1769-1777.
 20. Lewis, G.F., et al., *Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic and extrahepatic effects of insulin in humans.* Diabetes, 1996. 45(4): p. 454-62.
 21. Boden, G., P. Cheung, and C. Homko, *Effects of acute insulin excess and deficiency on gluconeogenesis and glycogenolysis in type 1 diabetes.* Diabetes, 2003. 52(1): p. 133-7.
 22. Pilkis, S.J. and D.K. Granner, *Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis.* Annu Rev Physiol, 1992. 54: p. 885-909.
 23. Ishihara, H., et al., *Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighbouring alpha-cells.* Nat Cell Biol, 2003. 5(4): p. 330-5.
 24. Quesada, I., et al., *Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes.* J Endocrinol, 2008. 199(1): p. 5-19.
 25. Obici, S., et al., *Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production.* Nat Med, 2002. 8(12): p. 1376-82.
 26. LeRoith, D. and O. Gavrilova, *Mouse models created to study the pathophysiology of Type 2 diabetes.* Int J Biochem Cell Biol, 2006. 38(5-6): p. 904-12.
 27. Sale, E.M. and G.J. Sale, *Protein kinase B: signalling roles and therapeutic targeting.* Cell Mol Life Sci, 2008. 65(1): p. 113-27.
 28. Coffey, P.J., J. Jin, and J.R. Woodgett, *Protein kinase B (c-Akt): a multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation.* Biochem J, 1998. 335(Pt 1): p. 1-13.
 29. Manning, B.D. and L.C. Cantley, *AKT/PKB signaling: navigating downstream.* Cell, 2007. 129(7): p. 1261-74.
 30. Holman, G.D. and M. Kasuga, *From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport.* Diabetologia, 1997. 40(9): p. 991-1003.
 31. Bertrand, L., et al., *Insulin signalling in the heart.* Cardiovasc Res, 2008. 79(2): p. 238-48.
 32. Timlin, M.T. and E.J. Parks, *Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men.* Am J Clin Nutr, 2005. 81(1): p. 35-42.
 33. Merkel, M., R.H. Eckel, and I.J. Goldberg, *Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation.* J Lipid Res, 2002. 43(12): p. 1997-2006.
 34. Berk, P.D. and D.D. Stump, *Mechanisms of cellular uptake of long chain free fatty acids.* Mol Cell Biochem, 1999. 192(1-2): p. 17-31.
 35. Ursula, B., et al., *Compartmentation of Hepatic Fatty-Acid-Binding Protein in Liver Cells and Its Effect on Microsomal Phosphatidic Acid Biosynthesis,* in *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 1989. p. 229.
 36. Hirsch, D., A. Stahl, and H.F. Lodish, *A family of fatty acid transporters conserved from mycobacterium to man.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. 95(15): p. 8625-9.
 37. Ibrahimi, A. and N.A. Abumrad, *Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002. 5(2): p. 139-45.
 38. Delarue, J. and C. Magnan, *Free fatty acids and insulin resistance.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. 10(2): p. 142-8.
 39. Berk, P.D., *Regulatable fatty acid transport mechanisms are central to the pathophysiology of obesity, fatty liver, and metabolic syndrome.* Hepatology, 2008. 48(5): p. 1362-76.
 40. Wilson, C.G., et al., *Hepatocyte-Specific Disruption of CD36 Attenuates Fatty Liver and Improves Insulin Sensitivity in HFD-Fed Mice.* Endocrinology, 2016. 157(2): p. 570-85.
 41. Koonen, D.P., et al., *Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity.* Diabetes, 2007. 56(12): p. 2863-71.
 42. Steneberg, P., et al., *The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse.* Cell Metab, 2005. 1(4): p. 245-58.
 43. Bergman, R.N. and M. Ader, *Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* Trends Endocrinol Metab, 2000. 11(9): p. 351-6.
 44. Boden, G., *Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus.* Proc Assoc Am Physicians, 1999. 111(3): p. 241-8.
 45. Bergman, R.N. and S.D. Mittelman, *Central role of the adipocyte in insulin resistance.* J Basic Clin Physiol Pharmacol, 1998. 9(2-4): p. 205-21.
 46. Boden, G., *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM.* Diabetes, 1997. 46(1): p. 3-10.
 47. Griglio, S. and M.I. Malewiak, *Hepatic triglyceride storage and ketonemia in rats fed high fat diets.* Nutr Metab, 1975. 19(3-4): p. 131-44.
 48. Bjorntorp, P., *Abdominal obesity and the metabolic syndrome.* Ann Med, 1992. 24(6): p. 465-8.
 49. Fabbrini, E., et al., *Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2008. 134(2): p. 424-31.
 50. Carmiel-Haggai, M., A.I. Cederbaum, and N. Nieto, *A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats.* FASEB J, 2005. 19(1): p. 136-8.
 51. Reaven, G., *Syndrome X.* Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2001. 3(4): p. 323-332.
 52. Kahn, S.E., R.L. Hull, and K.M. Utzschneider, *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.* Nature, 2006. 444(7121): p. 840-6.
 53. McFarlane, S.I., M. Banerji, and J.R. Sowers, *Insulin resistance and cardiovascular disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(2): p. 713-8.
 54. Sunny, N.E., et al., *Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease.* Cell Metab, 2011. 14(6): p. 804-10.
 55. Chung, B.H., et al., *Effect of the fat composition of a single meal on the composition and cytotoxic potencies of lipolytically-releasable free fatty acids in postprandial plasma.* Atherosclerosis, 1998. 141(2): p. 321-32.
 56. Satapati, S., et al., *Mitochondrial metabolism mediates oxidative stress and inflammation in fatty liver.* J Clin Invest, 2015. 125(12): p. 4447-4462.
 57. Bril, F. and K. Cusi, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2016. 45(4): p. 765-781.
 58. Stanimirovic, J., *Polne razlike u regulaciji ekspresije i aktivnosti inducibilne azot-monoksid-sintaze i natrijum-kalijumove pumpe u jetri gojaznih pacova,* in *Animalna i humana fiziologija* 2018, Univerzitet u Beogradu: Beograd. p. 118.
 59. Kissebah, A.H. and G.R. Krakower, *Regional adiposity and morbidity.* Physiol Rev, 1994. 74(4): p. 761-811.
 60. Bjorntorp, P., *„Portal“ adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes.* Arteriosclerosis, 1990. 10(4): p. 493-6.
 61. Exton, J.H., J.G. Corbin, and C.R. Park, *Control of gluconeogenesis in liver. IV. Differential effects of fatty acids and glucagon on ketogenesis and gluconeogenesis in the perfused rat liver.* J Biol Chem, 1969. 244(15): p. 4095-102.

62. Bugianesi, E., A.J. McCullough, and G. Marchesini, *Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease*. Hepatology, 2005. 42(5): p. 987-1000.
63. Mlinar, B., et al., *Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases*. Clin Chim Acta, 2007. 375(1-2): p. 20-35.
64. Sowers, J.R., P.S. Sowers, and J.D. Peuler, *Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis*. J Lab Clin Med, 1994. 123(5): p. 647-52.
65. Reaven, G.M., H. Lithell, and L. Landsberg, *Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system*. N Engl J Med, 1996. 334(6): p. 374-81.
66. Nolan, J.J., et al., *Mechanisms of the kinetic defect in insulin action in obesity and NIDDM*. Diabetes, 1997. 46(6): p. 994-1000.
67. Hunter, S.J. and W.T. Garvey, *Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system*. Am J Med, 1998. 105(4): p. 331-45.
68. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. 37(12): p. 1595-607.
69. Petersen, K.F. and G.I. Shulman, *Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2002. 90(5A): p. 11G-18G.
70. Tolman, K.G., et al., *Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease*. Diabetes Care, 2007. 30(3): p. 734-43.
71. Petersen, K.F., et al., *Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(48): p. 18273-7.
72. Musso, G., R. Gambino, and M. Cassader, *Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Progress in Lipid Research, 2009. 48(1): p. 1-26.
73. Wueest, S., et al., *Inverse regulation of basal lipolysis in perigonadal and mesenteric fat depots in mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012. 302(1): p. 11.
74. Fried, S.K., D.A. Bunkin, and A.S. Greenberg, *Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(3): p. 847-50.
75. Ren, C., et al., *A polysaccharide extract of mulberry leaf ameliorates hepatic glucose metabolism and insulin signaling in rats with type 2 diabetes induced by high fat-diet and streptozotocin*. Int J Biol Macromol, 2015. 72: p. 951-9.
76. Gao, Y., et al., *Effects of D-Pinitol on Insulin Resistance through the PI3K/Akt Signaling Pathway in Type 2 Diabetes Mellitus Rats*. J Agric Food Chem, 2015. 63(26): p. 6019-26.
77. Gandhi, G.R., et al., *Insulin sensitization via partial agonism of PPAR γ and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2013. 1830(1): p. 2243-2255.
78. Yki-Jarvinen, H., *Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes*. Dig Dis, 2010. 28(1): p. 203-9.

MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

MULTIPLA SKLEROZA KOD DECE I ADOLESCENATA

Jasna Jančić^{1,5}, Blažo Nikolić¹, Šarlota Mesaroš^{2,5}, Marija Mostarica Stojković³, Tatjana Pekmezović⁴, Jelena Drulović^{2,5}

Summary

Multiple sclerosis in children and adolescents (PedMS) presents a significant challenge both in diagnostic and therapeutic terms. Developmental specificities are the cause of numerous differences in PedMS in relation to the adult form of multiple sclerosis (AoMS). In the field of basic and clinical neurological research, researchers' opinions are conflicted creating many questions and dilemmas, which suggest that PedMS is distinguished as a different and specific disease compared to AoMS.

Having in mind the ability of the developing brain to compensate for damage, leading to partial recovery, the imperative of adequate treatment is the early diagnosis and early administration of immunomodulatory therapy.

Key words: pediatric multiple sclerosis, epidemiology, immunopathogenic mechanisms, diagnosis, diagnostic criteria, magnetic resonance imaging, treatment, immunomodulatory therapy

Sažetak

Multipla skleroza u dečjoj i adolescentnoj populaciji (PedMS) predstavlja značajan izazov kako u dijagnostičkom, tako i u terapijskom smislu. Razvojne specifičnosti uslovljavaju brojne različitosti u odnosu na adultnu formu multiple skleroze (AoMS). Na polju neuroloških istraživanja, bazičnih i kliničkih, sukobljavaju se mišljenja naučnika otvarajući pitanja i dileme, upućujući na pretpostavku da ove posebnosti izdvajaju PedMS kao različitu bolest u odnosu na AoMS.

Poznavajući sposobnosti mozga da u razvoju kompenzuje oštećenja sa posledničnim delimičnim oporavkom, imperativ adekvatnog lečenja predstavlja rano postavljanje dijagnoze i što ranija primena imunomodulatorne terapije.

Cljučne reči: pedijatrijska multipla skleroza, epidemiologija, imunopatogenetski mehanizmi, dijagnoza, dijagnostički kriterijumi, magnetna rezonanca, lečenje, imunomodulatorna terapija

Uvod

Pedijatrijska multipla skleroza (PedMS) je hronična, inflamatorna, i neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) (1). Multipla skleroza se najčešće javlja između 20. i 40. godine života, sa značajno manjom učestalošću u detinjstvu i kod starijih od 50 godina. Prvi patološki i klinički opis MS je dao profesor Žan Martin Šarko (Jean-Martin Charcot) u XIX veku, označavajući je kao sclerose en plaques (2). U narednim decenijama su usledile opsežne etiološke, patofiziološke i farmakološke studije, od otkrivanja genetičke osnove do primene imunomodulatorne/imunosupresivne terapije (3-5). Poslednjih godina, dijagnoza i lečenje pedijatrijskih pacijenata sa MS su privukli posebnu pažnju naučne zajednice (6). Kliničke karakteristike, laboratorijske analize i nalazi na magnetnoj rezonanci (MR), mogu se značajno razlikovati kod dece u odnosu na adultnu populaciju (7), dok individualni pristup ostaje presudan za rano dijagnostikovanje i terapiju pedijatrijskih pacijenata sa MS. Jednu od značajnih neuroloških kontroverzi poslednjih godina predstavlja i dilema da li je PedMS različita bolest u odnosu na adultnu multiplu sklerozu (AoMS) ili je samo kontinuum iste bolesti od dečjeg do adultnog doba (8, 9).

Etiologija PedMS i dalje nije u potpunosti poznata. PedMS je multifaktorijalna bolest na čiji nastanak utiču genetički i faktori životne sredine (10). Do sada je otkriveno više od 200 gena koji mogu da imaju ulogu u nastanku MS (11, 12). Promene na humanom leukocitnom antigenu (HLA) DRB 1*15 alelu značajno povećavaju rizik i najverovatnije igraju najznačajniju ulogu u inicijaciji bolesti (11, 12). Pored genetičkih faktora, infekcija Epstein-Barr virusom (tzv. mehanizmom molekularne mimikrije), može biti povezana sa izmenjenim imunološkim odgovorom i predstavlja jedan od najznačajnijih etiopatogenetskih činilaca u MS (13, 14, 17). Snižen nivo vitamina D i pušenje mogu da doprinesu nastanku MS (13-15). Pored ovih faktora, pominje se veza između gojaznosti i PedMS, kao posledica niskog nivoa vitamina D, a s obzirom na pretežno deponovanje vitamina D u masnom tkivu. Ova korelacija nije još uvek u potpunosti razjašnjena (16). Nezavisno od nivoa vitamina D, smanjenje gojaznosti može povećati rizik od PedMS. Nizak nivo serumskog vitamina D u ranim fazama trudnoće nosi sa sobom povećani rizik od PedMS kod potomstva (16). Izloženost citomegalovirusu (CMV) može da ima negativnu prediktivnu udruženost sa pojavom MS (17).

Karakteristične patohistološke promene u PedMS su: konfluentna demijelinizacija sa znacima remijelinizacije, izraženija perivaskularna i parenhimska inflamacija (T limocitima, B limocitima i plazma ćelijama), obilje makrofaga/mikroglije i akutno oštećenje aksona (18). Takođe se javlja demijelinizacija sive mase, korteksa i duboke sive mase, kao i remijelinizacija - posebno rane faze i korteks (18). Proizvodnja proinflamatornih citokina tokom izmenjenog imunološkog odgovora oštećuje oligodendrocite i mijelin, uzrokujući plakove zapaljenske demijelinizacije (19). Studije su pokazale da se kod dece sa MS javlja i do 50% veći stepen akutnog aksonskog oštećenja u odnosu na odrasle pacijente (18, 20).

Klinička slika bolesti kod dece je slična adultnoj, ali sa izvesnim specifičnostima: akutni multisistemski početak sa encefalopatijom i česta inicijalna prezentacija simptomima od strane malog mozga i moždanog stabla (9). U dečjoj populaciji su češće egzacerbacije bolesti, ali praćene boljim neurološkim oporavkom, uz sporiju progresiju bolesti i redak primarno progresivan tok (8, 9). I pored toga, deca dostižu ranije isti stepen onesposobljenosti u odnosu na pacijente kod kojih je bolest počela u odraslom dobu (8).

Epileptički napadi se češće javljaju kod bolesnika sa MS u odnosu na opštu populaciju, naročito u PedMS (21). Rezultati analiza faktora rizika za pojavu epilepsije ukazuju na povezanost kortikalnih/subkortikalnih lezija i epileptičkih napada. Kod PedMS se češće javljaju encefalopatski znaci, posebno kod dece mlađe od 10 godina (21, 22). Epileptični napadi se češće javljaju u sklopu multisimptomatske prezentacije (glavobolja, groznica, povraćanje, letargija, epileptički napadi i psihičke izmene). Napadi predstavljaju početni simptom oboljenja kod 1/10 dece sa MS i epilepsijom (22). Etiopatogeneza epileptičnih napada kod PedMS nije u potpunosti rasvetljena. Pojedini autori smatraju da značajnu ulogu imaju veći broj i zapremina kortikalnih i subkortikalnih lezija (23). Napadi su najčešće fokalni i sekundarno generalizovani, a prognoza epilepsije kod PedMS je dobra (21, 22), sa povoljnim terapijskim odgovorom na antiepileptičke lekove.

Učestalost poremećaja u oblasti kognitivnog funkcionisanja je visoka, karakteriše ih brza deterioracija, ali i sposobnost delimičnog oporavka u dužem vremenskom periodu (24). Kognitivno narušenje se beleži u oko 30% pacijenata, pre svega u domenima egzekutivnih funkcija, brzini obrade informacija, vizuomotorne integracije i pažnje (24, 25). Pojedine studije navode da su jezički poremećaji (receptivni, fluentnost i imenovanje), kao i pad brzine procesiranja teži u PedMS (26). Takođe su zabeležena i loša akademska postignuća kod 26% PedMS pacijenata, posebno u domenu matematike (27). Raniji početak bolesti i niži nivo intelektualnog funkcionisanja su prediktivni faktori u nastanku većeg kognitivnog oštećenja (24, 25). Iz tih razloga se ističe značaj rane

kognitivne rehabilitacije i posebnih mera u povećanju kognitivne rezerve kod PedMS.

Na polju neuroloških istraživanja, bazičnih i kliničkih, sukobljavaju se mišljenja naučnika otvarajući pitanja i dileme, upućujući na pretpostavku da ove posebnosti možda izdvajaju PedMS kao različitu bolest u odnosu na AoMS.

EPIDEMIOLOŠKE DETERMINANTE MULTIPLE SKLEROZE KOD DECE I ADOLESCENATA

Pedijatrijska multipla skleroza spada u retke bolesti, sa početkom pre navršene 18. godine kod 2 do 11% obolelih, a izuzetno retko se javlja pre 10. godine, u oko 0,3% (28). U tom kontekstu, poznavanje uzrasno - specifičnih stopa incidencije MS je važno u dijagnostičkom pristupu detetu sa akutnim neurološkim simptomima, povećavajući verovatnoću postavljanja dijagnoze, a samim tim i početak lečenja. Uzajamna interakcija genetičkih i sredinskih faktora određuje rizik za pojavu multiple skleroze.

Najviša incidencija bolesti je na uzrastu od 13. do 16. godine (28). Registrovane stope incidencije MS kod dece i adolescenata široko variraju između različitih zemalja. Do sada je najviša stopa incidencije MS kod dece mlađe od 18 godina registrovana na Sardiniji (2,85/100.000 osoba, godišnje) (28, 29), a najniža na Islandu (0,45/100.000 osoba, godišnje) (28). Prevalencija AoMS na Sardiniji je blizu 300/100.000, što predstavlja rezultat genetičkih i bioloških varijacija sardinijske populacije i njihovih interakcija sa sredinskim faktorima prisutnim u detinjstvu (28, 29). Imunogenetičke promene koje su se tom prilikom desile, učinile su ovu populaciju podložnijom za autoimunske bolesti.

Prema podacima Registra za MS Danske, prosečna godišnja stopa incidencije PedMS iznosila je 0,79/100.000 osoba godišnje, u periodu 1977-2015. godine, sa niskim vrednostima do 9. godine kod devojčica i 11. godine kod dečaka i odnosom polova 2,5:1 (30). U ovom Registru je zabeleženo samo 11 slučajeva PedMS sa početkom pre 11. godine (30). Uzrasno - specifične stope incidencije MS imale su očekivanu distribuciju.

Prema pojedinim autorima, zabeležen je porast stope hospitalizacija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) sa 2,37 na 4,13/10.000 u pedijatrijskoj populaciji (31). Takođe je povećana svest o PedMS i povećan je broj specijalizovanih PedMS centara (31).

Kuvajt je blisko-istočna zemlja u kojoj MS nije tako česta bolest u poređenju sa drugim delovima sveta, međutim i ovde je registrovan porast incidencije od 0,3 na 2,1/100.000 u pedijatrijskoj populaciji. Prevalencija je porasla sa 1,3 na 6,0/100.000 (32), sa posledičnim po-

većanjem svesnosti lekara i populacije, promenom socio-ekonomskog statusa i poboljšanjem pristupačnosti zdravstvenom sistemu.

Većina osoba sa početkom MS u pedijatrijskom uzrastu (90%) ima relapsno-remitentnu PedMS, sekundarno-progresivna forma je retka, a primarno-progresivna PedMS izuzetno retka (8, 9).

Interakcije genetičkih i sredinskih faktora u etiologiji MS su veoma kompleksne i još uvek nisu u potpunosti razjašnjene. Populaciona studija slučajeva i kontrola sprovedena u Francuskoj, koja je uključivala decu sa MS uzrasta do 16 godina, pokazala je da su deca čiji su roditelji pušači imala dvostruko veći rizik od nastanka bolesti (33). U populacionoj studiji slučajeva i kontrola izvedenoj u Švedskoj, zaključeno je da je rizik za nastanak MS udružen sa pojedinim HLA genotipovima pod značajnim uticajem pušačkog statusa (34).

IMUNSKA OSNOVA PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE

Iako se klinički tok PedMS razlikuje od bolesti koja počinje u adultnom dobu, smatra se da su osnovni imunopatogenetski mehanizmi isti. Ključni događaj je infiltracija imunskih ćelija u CNS koja započinje inflamatornu kaskadu i rezultira demijelinizacijom i neurodegeneracijom (12). Ipak, postoje imunološke osobenosti PedMS, koje je razlikuju u odnosu na AoMS.

Manja učestalost PedMS nije posledica nezrelosti imunskog sistema (IS) pošto se kritični događaji u razvoju IS kod ljudi odigravaju pre rođenja, pa se deca rađaju sposobna da odgovore na patogene i regulišu odgovore na sopstvene i neškodljive strane antigene. Ipak, razvoj IS je dinamičan proces koji se menja tokom života. Rani životni period karakteriše veći broj naivnih limfocita u odnosu na memorijske i relativno visok broj regulatornih T ćelija (Treg) (35). Međutim, kod dece obolele od MS broj naivnih T limfocita je niži, a broj memorijskih viši u odnosu na zdravu decu istog uzrasta i odgovara onom kod odraslih pacijenata, što ukazuje na raniju involuciju timusa. Kod obolele dece je smanjena aktivnost Treg, a povećana produkcija proinflamatornih citokina. Postoji značajna razlika u homeostazi B limfocita u krvi i likvoru obolelih od MS koja zavisi od uzrasta, sa dominacijom plazmablasta kod dece (12, 35).

Kod obolele dece, akutna oštećenja aksona u ranim aktivnim lezijama značajno su intenzivnija, a CNS lezije sadrže više makrofaga u poređenju sa odraslim bolesnicima (12, 35). Analiza proteoma cerebrospinalne tečnosti kod dece obolele od MS sugerise da su primarni autoantigeni molekuli akso-glijalnog aparata, a ne antigeni kompaktnog mijelina (MBP, PLP, OSP). Anti-MOG antitela su retko prisutna u serumu dece obolele od MS

i njihov nalaz na početku bolesti ukazuje na mogući razvoj drugih bolesti u okviru stečenog demijelinizacionog sindroma CNS (36).

Različiti imunopatološki i biološki mehanizmi, izraženije inflamatorne promene u CNS, restorativni kapacitet i plasticitet, uslovljavaju drugačije kliničko ispoljavanje sa ranijim dostizanjem onesposobljenosti i razlikama u odgovoru na primenjenu terapiju. Saznanja o imunološkim sličnostima i razlikama između PedMS i MS odraslih bitna su za izbor i primenu imunomodulatornih lekova kod dece.

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PEDIJATRIJSKOJ MULTIPLOJ SKLEROZI

Nalazi na magnetnoj rezonanciji (MR) su od fundamentalnog značaja u postavljanju dijagnoze i u pogledu prognoze. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PedMS su modifikovani u odnosu na prethodne kriterijume, sa većim značajem opterećenosti lezijama koje su češće lokalizovane u moždanom stablu i cerebelumu. Demijelinizacione lezije pokazuju manju destruktivnost, izraženiju inflamatornu komponentu i veću sklonost oporavku tokom vremena.

Prema dosadašnjim kriterijumima za potvrđivanje dijagnoze PedMS, dijagnostički algoritam se razlikovao u odnosu na onaj koji se primenjuje u adultnoj populaciji. Međutim, prema najnovijim dijagnostičkim kriterijumima za AoMS (37), preporučeno je da se kod dece starije od 11 godina u potpunosti mogu primeniti osnovni principi dijagnostičkog postupka kao i za AoMS, s obzirom da 80% PedMS ima istu kliničku prezentaciju kao kod odraslih, kao i da nalaz na MR mozga ne pokazuje supstancijalne razlike u odnosu na nalaz koji se vidi kod odraslih (37). Shodno tome, prema ovim kriterijumima, neophodno je da dijagnostički postupak obuhvata integraciju tipičnih kliničkih i parakliničkih pokazatelja koji na terenu tipične kliničke slike treba da potvrde diseminaciju u vremenu i prostoru, kao i da isključe druge bolesti CNS koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir. U parakliničke pokazatelje spadaju MR mozga i kičmene moždine kao i pregled likvora (37). Najznačajnija paraklinička dijagnostička metoda je MR mozga i kičmene moždine.

Pomoću MR može se lako dokazati diseminacija u vremenu i prostoru u PedMS, a prema novim dijagnostičkim kriterijumima moguće je postaviti dijagnozu relapsno-remitentne MS nakon samo jednog, odnosno prvog ataka bolesti (klinički izolovani sindrom koji sugerise demijelizaciju) (37). Da bi se potvrdila dijagnoza PedMS neophodno je i da se isključe sve druge bolesti koje diferencijalno dijagnostički mogu dati istu kliničku sliku.

Promene koje se javljaju u okviru AoMS i PedMS imaju karakterističan nalaz na MR mozga. Promene su u

Tabela 1 – Algoritam za potvrđivanje dijagnoze relapsno-remitentne multiple skleroze

	Broj objektivnih lezija u kliničkom nalazu	Neophodno za definitivnu dijagnozu
≥2 klinička ataka	≥2	Ništa*
≥2 klinička ataka	1 (sigurni podaci o prethodnom ataku koji potvrđuje zahvaćenost drugog regiona**)	Ništa*
≥2 klinička ataka	1	Diseminacija u prostoru 1. Novi klinički atak sa nove lokalizacije ILI 2. Dokaz diseminacije u prostoru na MR
1 klinički atak	≥2	Diseminacija u vremenu 1. Novi klinički atak ILI 2. Dokazati diseminaciju na MR ILI 3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***
1 klinički atak	1	Diseminacija u prostoru 1. Novi klinički atak sa nove lokalizacije ILI 2. MR diseminacija u prostoru I Diseminacija u vremenu 1. Novi klinički atak ILI 2. Dokazati diseminaciju na MR ILI 3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***

*Postoje dva jasno dokumentovana ataka bolesti sa dokazom o diseminaciji u prostoru u neurološkom nalazu: kod svih pacijenata je apsolutno neophodna MR mozga. MR kičmene moždine i pregled likvora su indikovani u nedostatku kliničkih i dokaza na MR mozga ili kod atipične kliničke slike. ** Dokumentovana potvrda o ranijem događaju koji je zahvatio drugu lokalizaciju. *** Za detekciju oligoklonalnih IgG traka u likvoru je neophodna metoda izoelektičnog fokusiranja likvora i seruma.

Modifikovano prema: Thompson A, et al. Lancet Neurol 2018. (37)

obliku multifokalnih zona povišenog intenziteta signala na T2W (T2-weighted), proton density (PD) i Fluid - attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvencama. Karakteristična predilekciona mesta su: periventrikularna bela masa, korpuz kalozum, duboka bela masa, jukstakortikalni regioni i infratentorijalni regioni mozga (cerebellum i moždano stablo), a takođe se promene mogu videti na kičmenoj moždini (KM) i optičkom živcu (38). Promene su najčešće iregularne ovoidne ili okrugle, relativno su dobro ograničene i imaju asimetrični raspored, dok veličina promena u mozgu može varirati od nekoliko milimetara (najmanje 3mm) do više od jednog centimetra u prečniku i često se prebojavaju kontrastom (39).

Dijagnostički značaj imaju samo promene ukoliko se na MR detektuje ≥ 1 T2 lezije u dva od četiri navedena regiona: periventrikularno, infratentorijalno, kičmena moždina i kortikalno/jukstakortikalno. Ovakve promene predstavljaju diseminaciju u prostoru (37).

Da bi se potvrdila diseminacija u vremenu, neophodno je da se ispuni jedan od dva uslova: 1. istovremeno prisustvo promene koja se prebojava kontrastom i T2 promene koja se ne prebojava kontrastom u bilo kom momentu, kao i referentni snimak, ili 2. Nova T2 promena i/ili promena koja se prebojava kontrastom na novom snimku MR bez obzira kada je urađen referentni

Tabela 2 – Algoritam za potvrđivanje dijagnoze relapsno-remitentne multiple skleroze kod dece

1	Dva ili više ne-encefalopatskih događaja koji se javljaju u razmaku od najmanje 30 dana i koji zahvataju više od jednog regiona CNS.
2	Prvi neurološki događaj (bez encefalopatije) koji je tipičan za MS + nalaz na MR kojim se potvrđuje diseminaciju u vremenu i prostoru prema revidiranim McDonaldovim kriterijumima iz 2010. godine (12-18 godina starosti)
3	Prvi neurološki događaj (bez encefalopatije) koji je tipičan za MS + nalaz na MR gde su ispunjeni revidirani McDonaldovi kriterijumi iz 2010. godine kojim se potvrđuje diseminacija u prostoru. Za diseminaciju u vremenu je potrebno da se detektuje najmanje jedna nove lezije koja se prebojava ili se ne prebojava kontrastom na novom snimku koji je obavljen najmanje 30 dana u odnosu na prethodni
4	ADEM-like početak bolesti nakon kojeg se javlja nova neurološka epizoda sa ne-encefalopatskom kliničkom slikom nakon tri-četiri meseca od ADEM-like ataka, a MR pokazuje pojavu novih promena kojim se ispunjavaju McDonaldovi kriterijumi iz 2010. godine za diseminaciju u prostoru.

Modifikovano prema: Krupp et al. Mult Scler. 2013 (40)

snimak. Takođe diseminaciju u vremenu prema novim dijagnostičkim kriterijumima se potvrđuje i prisustvom oligoklonalnih traka u likvoru (37).

Kada su u pitanju deca mlađa od 11 godina, verovatnoća da će prvi neurološki događaj imati sliku akutnog diseminovanog encefalomijelitisa je velika, te je i postupak potvrđivanja dijagnoze PedMS kod ove populacije i dalje drugačiji (Krupp i sar., 2013).

Poslednjih godina, sve je više publikacija o kortikalnim lezijama na MR, kao i razvoju sekvenci koje mogu da detektuju plakove u korteksu. Aktuelna preporuka je da se koristi 3D DIR (Double Inversion Recovery) sekvenca, koja omogućava dobru vizuelizaciju sive mase uz istovremeno suprimiranje signala bele mase i likvora. Kortikalne lezije se na DIR sekvenci prikazuju kao hiperintenzne. Takođe se preporučuje da se promene moraju potvrditi na još jednoj sekvenci, T1-weighted MPRAGE (41).

Postoji svega nekoliko radova o kortikalnim promenama u PedMS. Prva studija koja je rađena na MR 1,5T (42) sugeriše da se kortikalni plakovi mogu detektovati kod 34% bolesnika. U drugoj studiji na MR 3T (43), plakovi su detektovani u korteksu 79% bolesnika, dok je 100% PedMS imalo ranu zahvaćenost korteksa, kao i dominantne lezije mešovitog tipa na MR 7T (44).

Mogućnost MR da pokaže diseminaciju u vremenu i prostoru omogućava rano postavljanje dijagnoze, što je od ključnog značaja za pravovremeno započinjanje imunomodulatorne terapije (IMT) i menjanje prirodnog toka bolesti.

TERAPIJA PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE

Terapija PedMS podrazumeva lečenje egzacerbacija bolesti, primenu imunomodulatornih/imunosupresivnih lekova (IMT/IST), simptomatsku terapiju i neurorehabilitaciju. U terapiji egzacerbacija se intravenski primenjuju visoke doze kortikosteroida i plazmafereza, a po potrebi i imunoglobulini (45).

Lečenje egzacerbacija – relapsa bolesti podrazumeva upotrebu visokih doza kortikosteroida (metilprednizolon 20-30 mg/kg, maksimalno 1000 mg/dan i.v.), jednom dnevno. Neželjeni efekti ove terapije kod dece uključuju poremećaje raspoloženja, eritem obraza, veći apetit i telesnu masu, akne, nesanicu, hipertenziju, aritmije, hiperglikemiju i ulceracije na želucu (neophodna je istovremena upotreba gastroprotektivnih lekova) (45, 46). Ako se nakon primenjene “pulsne” terapije kortikosteroidima pacijent nije u potpunosti oporavio, može se započeti sa per os primenom prednizona (Pronizon) u dozi od 1 mg/kg dnevno (maksimalna doza 60 mg/dan) (46, 47). Druga terapijska linija za lečenje relapsa

PedMS, za pacijente kod kojih dolazi do brze progresije bolesti ili nepovoljnog odgovora na “pulsnu” terapiju, je primena plazmafereze (46). Ako posle terapije kortikosteroidima nema poboljšanja u kliničkoj slici, ili se kliniko stanje pacijenta pogoršava, kod dece sa PedMS može se započeti primena i.v. imunoglobulina u dozi od 0,4 g/kg/dan, narednih 5 dana (46, 47). Za razliku od PedMS pacijenata, kod AoMS pacijenata se ne primenjuje i.v. imunoglobulini.

IMT/IST, lekovi koji menjaju prirodni tok bolesti, podeljeni su na lekove umerene efektivnosti (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetat, dimetil fumarat, teriflunomid) i visoke efektivnosti (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladribin tablete, okrelizumab) koji se koriste u slučaju delimične ili potpune nedelotvornosti prve linije. U retkim slučajevima agresivne forme bolesti mogu se primeniti ciklofosamid, i mitoksantron.

Među lekove umerene efektivnosti spadaju interferon beta-1a (Rebif, Avonex), interferon beta-1b (Betaferon) i glatiramer acetat (Copaxone). Rebif se daje s.c. 3 puta nedeljno u dozi od 22 do 44 mg, dok se Avonex ordinira i.m. jednom nedeljno u dozi od 30 mg. Interferon beta-1b se daje s.c. svakog drugog dana, a glatiramer acetat tri puta nedeljno s.c. u dozama od 250 mg, odnosno 40 mg (48). Ova klasa lekova može da dovede do smanjenja učestalosti relapsa i za 30% (49). Ovi lekovi značajno smanjuju učestalost i težinu kliničkih relapsa, aktivnost oboljenja, što se vidi i na MR mozga, a dovode i do smanjenja stepena invaliditeta (48,49). Rezultati primene interferona beta-1a kod mlađe dece (2-11 godina) su pokazali sličan sigurnosni profil (53).

Najčešći neželjeni efekti interferona koji je primenjivan kod dece su: simptomi slični gripu, reakcija kože na mestu injekcije (češće pri s.c. davanju nego kod i.m), umor, mijalgija, glavobolja, mučnina, poremećaj u funkciji štitaste žlezde, alergijske reakcije (osip, urtikarija, anafilaksa), anemija, limfopenija, neutropenija, epilepsija i epileptični napadi, autoimune bolesti, poremećaji hrskavice i kostiju i povišene vrednosti enzima jetre (46, 48). Kod pacijenata koji imaju gripu slične simptome primenjuju se paracetamol ili ibuprofen.

Glatiramer acetat može prouzrokovati prolaznu reakciju u vidu crvenila i osećaja toplote praćenu tahikardijom koja može da bude jako neprijatna za pacijente (50).

Fingolimod (Gilenia) tablete (0,5 mg ili 0,25 mg dnevno za pacijente sa telesnom masom od ≤ 40 kg) se ordiniraju oralno, jednom dnevno, što značajno olakšava primenu kod PedMS pacijenata (51). Fingolimod je modulator receptora sfingozin-1-fosfata, čime sprečava migraciju limfocita iz limfnih žlezda, a posledično smanjuje broj limfocita u CNS (51, 52). Prema studijama PedMS pacijenti kod kojih je primenjen fingolimod imali su nižu

stopu relapsa, a takođe i manju akumulaciju lezija na MR od PedMS pacijenata lečenih interferonom beta-1a (51). Kod PedMS pacijenata su prijavljeni i neželjeni efekti kao što su: infekcije, epileptični napadi i leukopenija (51), dok su u drugim studijama zabeleženi: abnormalni srčani ritam (posebno bradikardija) posle prve doze leka, povećanje nivoa hepatičnih enzima, maligna proliferacija tumora i PML (52).

Lečenje osiguranih lica obolelih od PedMS i AoMS u Srbiji može se sprovesti na teret sredstava zdravstvenog osiguranja i to do sada, primenom interferona beta i glatiramer acetata. Kriterijumi za započinjanje terapije su: samostalno pokretni bolesnici koji mogu da predju više od 300 m (EDSS ≤ 4.5), starosti iznad 2 godine (Rebif 44 mcg, sc. 3x nedeljno) ili iznad 12 godina (Betaferon 8 MIU, sc. na II dan, Avonex 6 MIU, im. 1x nedeljno, ili Copaxone 20 mg, sc. 1x dnevno). Takođe je neophodno da pacijenti imaju aktivnu, relapsno-remitentnu formu MS (najmanje dva relapsa u poslednje 2 godine, čija je dijagnoza postavljena prema Revidiranim McDonaldovim kriterijumima iz 2010. godine. Terapija se prekida u slučaju neefikasnosti kod osoba: kod kojih se egzacerbacije javljaju sa istom ili većom učestalošću u odnosu na period pre primene terapije (u prethodnoj godini ili

prethodne 2 godine); kod kojih se stanje progresivno pogoršava i kod pacijenata sa teškim neželjenim efektima ili graviditetom.

Prevalencija i incidencija PedMS je u porastu na globalnom nivou (53). Rano započinjanje IMT/IST prevenira akumulaciju onesposobljenosti i smanjuje nagomilavanje oštećenja u CNS. Specifičnosti razvojnog doba uzrokuju značajne nepodudarnosti u efikasnosti, sigurnom profilu i terapijskom odgovoru.

ZAKLJUČAK

Posebnost PedMS čini veća učestalost egzacerbacija sa boljim oporavkom, česta kognitivna disfunkcija, sporija progresija bolesti, izraženije inflamatorne promene u CNS, multifokalni, početak sličan akutnom diseminovanom encefalomijelitisu i redak primarno progresivan tok bolesti. Različiti imunopatološki i biološki mehanizmi, restorativni kapacitet i plasticitet, uslovljavaju drugačije kliničko ispoljavanje sa ranijim dostizanjem onesposobljenosti u odnosu na pacijente kod kojih je bolest počela u odraslom dobu.

Literatura

- Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:673947.
- Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(10):1249–52.
- Orrell RW. Multiple sclerosis: the history of a disease. *J R Soc Med.* 2005;98(6):289.
- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268–77.
- Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 2009;1(277 Suppl 1):S3–S8.
- Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013;10(1):89–96.
- Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):238–45.
- Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different?. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2017;2:5. doi:10.1186/s40893-017-0022-6.
- Chitnis T. Paediatric MS is the same disease as adult MS: no. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1255–6. doi: 10.1177/1352458513488842.
- Bernard CC, de Rosbo NK. Multiple sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology. *Curr Opin Immunol.* 1992;4(6):760–5.
- Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:193–209.
- Hintzen R, Dale R, Neuteboom R, Mar S, Banwell B. Pediatric Acquired CNS Demyelinating Syndromes: Features Associated With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2016;87(9):S67–73.
- Zhou Y, Zhu G, Charlesworth JC, Simpson S Jr, Rubicz R, Göring HH et al. ANZgene consortium. Genetic loci for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 are associated with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(13):1655–64.
- Faridar A, Eskandari G, Sahraian MA, Minagar A, Azimi A. Vitamin D and multiple sclerosis: a critical review and recommendations on treatment. *Acta Neurol Belg.* 2012;112(4):327–33.
- Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(1):13–22.
- Gianfrancesco M, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology.* 2017; 88(17):1623–9.
- Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011;76(23):1989–95.
- Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, Röver C, Huppke P, Gärtner J, Lucchinetti CF, Brück W. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2015 Apr;77(4):655–67. doi: 10.1002/ana.24364.
- Wu GF, Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29(2):257–78.
- Chitnis T, Pohl D. Pediatric demyelinating disorders: Global updates, controversies, and future directions. *Neurology.* 2016;87(9):S1–S3.
- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):887–902.
- Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Nov;21(6):864–872. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.06.004.
- Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 2012 Oct;135(Pt 10):2952–61. doi: 10.1093/brain/aww246.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1139–51. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Mar;14(3):302–17. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
- Baruch NF, O'Donnell EH, Glanz BI, Benedict RH, Musallam AJ, Healy BC, Rintell D, Chitnis T. Cognitive and patient-reported outcomes in adults with pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Mar;22(3):354–61. doi: 10.1177/1352458515588781.

27. Till C, Deotto A, Tipu V, Sled JG, Bethune A, Narayanan S, Arnold DL, Banwell BL. White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*. 2011 Dec 21;22(18):1005-9. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834dc301.
28. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis. *Neurology* Aug 2016, 87 (9 Supplement 2) S74 - S81. doi:10.1212/WNL.0000000000003028
29. Dell'Avvento S, Sotgiu MA, Manca S, Sotgiu G, Sotgiu S. Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):19-29. doi: 10.1007/s00431-015-2588-3.
30. Boesen MS, Magyari M, Born AP, Thygesen LC. Pediatric acquired demyelinating syndromes: a nationwide validation study of the Danish National Patient Register. *Clin Epidemiol*. 2018;10:391-399. Published 2018 Apr 10. doi:10.2147/CLEP.S156997
31. Lavery AM, Banwell BL, Liu G, Waldman AT. Hospital admission rates for pediatric multiple sclerosis in the United States using the Pediatric Health Information System (PHIS). *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9:5-10. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.018.
32. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Abkal J, Al-Hashel J. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994-2013. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):107-10. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.025.
33. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007 Oct;130 (Pt 10): 2589-95.
34. Hedstrom AK, Sundqvist E, Baarnhielm M, Nordin N, Hillert J et. al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 653-664. doi:10.1093/brain/awq371.
35. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):742-768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021.
36. Hemmer, B., Archelos, J.J. and Hartung, H.-P. (2002) New Concepts in the Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 291-301. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn784>
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
38. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 313-325
39. Mesaroš Š, Drulović J. Dijagnoza multiple skleroze: Uloga magnetne resonance. U: Multipla skleroza (ur. Drulović i sar). Beograd: Medicinski fakultet, 2013: 49-73.
40. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenembaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-1267. doi: 10.1177/1352458513484547.
41. Geurts JJ, Rosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. MAGNIMS Study Group. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology*, 2011; 76: 418-24.
42. Calabrese M, Seppi D, Romualdi C, Rinaldi F, Alessio S, Perini P, Gallo P. Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1507-11. doi: 10.3174/ajnr.A3011.
43. Maranzano J, Till C, Assemlal HE, Fonov V, Brown R. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset multiple sclerosis on multi-contrast MRI. *Mult Scler*. 2018 May 1:1352458518779952. doi: 10.1177/1352458518779952.
44. Datta R, Sethi V, Ly S, et al. 7T MRI Visualization of Cortical Lesions in Adolescents and Young Adults with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2017;27(5):447-452.
45. Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(4):238-45.
46. Narula S. New Perspectives in Pediatric Neurology-Multiple Sclerosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(2):62-9.
47. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):216-221. doi: 10.1097/WCO.0000000000000452.
48. Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(4):217-28.
49. Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):89-96.
50. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902.
51. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1017-1027. doi: 10.1056/NEJMoa1800149.
52. Fragoso YD, Alves-Leon SV, Barreira AA, Callegaro D, Ferreira MLB, Finkelsztejn A, et al. Fingolimod prescribed for the treatment of multiple sclerosis in patients younger than age 18 years. *Pediatr Neurol*. 2015;53(2):166-8.
53. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018;18(1):27. Published 2018 Mar 9. doi:10.1186/s12883-018-1026-3

PREBIOTICS AS FOOD SUPPLEMENTS

PREBIOTICI KAO DODACI U ISHRANI

Danka Đorović¹, Miloš Maksimović¹, Đorđe Radak^{2,3}

Summary

Prebiotics are selectively fermented food ingredients that allow specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora, that confer benefits. Lactobacilli and bifidobacteria are the most common targeted genera for prebiotics. Prebiotics change the composition of the intestinal microflora, promote the growth of beneficial bacteria, improve the intestinal barrier and regulate the mucous and systemic immune response. Their intake leads to a reduction in the prevalence and duration of infectious and antibiotic-associated diarrhea. Studies have revealed the increase of calcium absorption with an increased prebiotic intake, mainly fructans. Food consumption rich in prebiotics can also affect energy intake, fat mass and changes in body weight. Literature data on the benefits of prebiotics in the prevention of cardiovascular diseases are contradictory, but some studies have shown that some prebiotics led to decrease in total- and LDL-cholesterol levels and an increase in the HDL-cholesterol concentration. Recently, many studies have examined the effect of prebiotics on CNSs functions. Due to the beneficial effects of the prebiotics, further research is needed to understand the mechanism of their positive effects on human health and general well-being. Future research should provide evidence of the efficacy, safety and dosage of prebiotics in order to be used for prevention or delaying different diseases.

Key words: prebiotics, supplementation, gut microbiota, human health, inulin

Sažetak

Prebiotici su selektivno fermentisani sastojci hrane koji dovode do specifičnih promena u sastavu i/ili aktivnosti gastrointestinalne mikroflore koje su od koristi za zdravlje domaćina. Laktobacili i bifidobakterije su najčešći sojevi bakterija na koje deluju prebiotici. Prebiotici menjaju sastav crevne mikroflore, promovišu rast korisnih bakterija, poboljšavaju intestinalnu barijeru i regulišu mukozni i sistemski imuni odgovor. Njihov unos dovodi do smanjenja prevalencije i trajanja infektivne i antibiotičima-izazvane dijareje. Studije su pokazale povećanu apsorpciju kalcijuma sa povećanim unosom prebiotika, uglavnom fruktana. Konzumiranje hrane bogate prebiotcima može uticati i na energetski unos, masnu masu i promene u telesnoj težini. Podaci o koristi prebiotika u prevenciji kardiovaskularnih bolesti su kontradiktorni, ali neke studije su pokazale da neki prebiotici dovode do smanjenja ukupnog i LDL holesterola, kao i do povećanje koncentracije HDL holesterola. U poslednje vreme, mnoge studije ispituju uticaj prebiotika na funkcije CNS-a. Zbog korisnih efekata prebiotika, neophodna su dalja istraživanja kako bi se razumeli mehanizmi njihovog pozitivnog dejstva na ljudsko zdravlje i opšte blagostanje. Buduća istraživanja treba da obezbede dokaze o efikasnosti, bezbednosti i načinu doziranja prebiotskih proizvoda kako bi se mogli koristiti za prevenciju ili odlaganje različitih bolesti.

Ključne reči: prebiotici, suplementacija, crevna mikrobiota, ljudsko zdravlje, inulin

INTRODUCTION

Intestinal microbiota has been the focus of interest among scientists from different fields for the last 20 years, because there is increasing evidence of its significant impact on human health. A diverse population of microorganisms in the gastrointestinal tract, especially in the colon, has numerous protective, metabolic and structural functions that are associated with homeostasis regulation and health benefits. Gut microbiota is regulated by numerous factors such as microbiological factors, host characteristics, nutrition pattern and environmental factors. (1) One of the ways to influence gut microbiota is consumption of non-digestible food ingredients known as prebiotics.

Prebiotics were first defined as non-digestible food ingredients that beneficially affect the host by stimulating the growth and/or activity of one or a limited number of bacteria in the colon selectively, thus improving host health. This definition was later modified to include

other areas of human organism that may benefit from selective targeting of particular microorganisms. According to the new definition, prebiotics are selectively fermented food ingredients that allow specific changes, both in the composition and/or activity in the gastrointestinal microflora, that confer benefits. (2) Lactobacilli and bifidobacteria are the most common targeted genera for prebiotics. Changes in bifidobacteria are more likely, and this may be due to the fact that more bifidobacteria usually reside in the human colon than lactobacilli.

In order to be classified as prebiotics, food ingredients must fulfill the following three criteria: 1) is resistant to gastric acid, enzymatic hydrolysis and gastrointestinal absorption; 2) is fermented by the intestinal microflora; and 3) selectively stimulate the growth and/or activity of intestinal bacteria that are beneficial for health. Prebiotic selectivity is mainly related to the strains of bifidobacteria and lactobacilli, but also to some other groups of bacteria, provided that the extent of the microorganisms to which they act should be limited.

All prebiotics described in the literature are short-chain carbohydrates with a degree of polymerization between two and sixty. Prebiotics with scientifically-proven functional properties are inulin, fructooligosaccharides (FOS) and galactooligosaccharides (GOS). Potential prebiotics are isomalto-oligosaccharides (IMO), xylo-oligosaccharides (XOS), resistant starch, and soybean oligosaccharides (SOS). (3)

Prebiotics are natural elements of human nutrition under condition that fruits and vegetables, as well as whole grain cereals, are consumed in appropriate quantities. Food rich with prebiotics include leeks, asparagus, chicory, Jerusalem artichokes, garlic, onion, wheat, oats, barley, bananas, soybean, etc. This food has been consumed since prehistoric times. Archaeological evidence from dry cave deposits in the northern Chihuahuan Desert show intensive utilization of desert plants that were high in inulin. (4) Analysis of well-preserved coprolites suggest that dietary intake of inulin was about 135 g/day for the typical adult male hunter-forager. The use of these natural sources of prebiotics in modern American and European nutrition is estimated at just a few grams per day, which is why more often consumed food is fortified by prebiotic and potentially prebiotic products. Inulin, FOS and GOS were tested by the US Food and Drug Administration (FDA) and were confirmed as safe. (5,6,7) If added to different type of food such as yogurt, cereals, bread, biscuits, ice cream, spreads, beverages and supplements, prebiotics can be considered a sub-category of functional foods.

COLONIC MICROFLORA AND FERMENTATION

Very important prebiotics mechanism is fermentation in the colon and changes in intestinal microflora. The colon is one of the most diversely colonized and metabolically active organs in the human body. (8) The colonic environment is favorable for bacterial growth due to its slow motility, easily available nutrients and favorable pH. Generally speaking, the bacteria that possess a saccharolytic metabolism (without proteolytic activity) almost entirely, can be considered potentially beneficial. Such a metabolic profile is typical for lactobacilli and bifidobacteria, targeted groups of bacteria for prebiotics. Furthermore, the intestinal flora is supplied with energy through fermentation of short-chain carbohydrates not digested in the upper gut, such as prebiotics. Colonic bacteria use a range of carbohydrate hydrolyzing enzymes to produce hydrogen, methane, carbon dioxide, short-chain fatty acids (SCFAs) and lactate. These fermentation products provide further energy for colonocytes and some bacteria.

It has been displayed that fermentation, particularly the production of SCFAs (mainly acetate, propionate and butyrate), play a multiple role at both local and systemic lev-

el. (9) SCFAs are water-soluble and absorbed through the blood stream. Acetate is not metabolized in the liver, but its metabolism occurs in the organs including the brain, heart and skeletal muscles. On the contrary, propionate is mainly used as a substrate for gluconeogenesis in the liver and can reduce hepatic production of cholesterol by interfering with its synthesis. Butyrate is considered a key nutrient determining the metabolic activity and growth of colonocytes and may function as a primary protective factor against colon cancer and ulcerative colitis. (10) Fermentation and SCFAs production also inhibit the growth of pathogenic microorganisms by reducing luminal pH. Low pH reduces the production of toxic compounds like ammonia, amines and phenolic compounds resulting from peptide degradation. Moreover, it reduces the activity of undesirable bacterial enzymes.

HEALTH BENEFITS OF PREBIOTICS

Many studies have shown a positive effect of prebiotics on various organ systems and human health in general. Prebiotics change the composition of the intestinal microflora, promote the growth of beneficial bacteria, improve the intestinal barrier and regulate the mucous and systemic immune response. (11) Prebiotics intake leads to a reduction in the prevalence and duration of infectious and antibiotic-associated diarrhea. The study which included 244 healthy subjects traveling to high- or medium-risk destinations for diarrhea, 10 g/day inulin ingested for 2 weeks before the travel and 2 weeks during the travel, have reduced the frequency of diarrhea. (12) Also, intake of a mixture of FOS and inulin has produced significant reductions in disease severity indices, reduction in pro-inflammatory immune markers and a reduction in calprotectin, an abundant neutrophil protein which is elevated both in plasma and stool in patients with inflammatory bowel disease. (13)

Studies have also revealed the increase of calcium absorption with an increased prebiotic intake, mainly fructans. A 12-month study of 100 adolescents, ingesting 8g of fructans per day, proved a significant increase in calcium absorption that led to greater bone mineral density. (14) The mechanism of increased calcium absorption is very complex. Enlarged calcium absorption is due to the ability of prebiotics to increase the solubility of calcium by passing water into the colon. The amplified concentration of calcium in the colon is partly due to the hydrolysis of the calcium-phytate complex using bacterial phytase which releases calcium. (15) SCFAs production in the colon that leads to a decrease in luminal pH, results in increased concentration of calcium ions, which is a more favorable form of calcium for passive diffusion. (16)

Food consumption rich in prebiotics can also affect energy intake, fat mass and changes in body weight.

(17, 18) Literature data indicate the benefits of weight loss in over-weighted and obese patients on a diet rich in prebiotics. (19,20) However, the exact mechanism is still vague. One of the mechanisms is probably the potential role of prebiotics in stimulating intestinal endocrine cells on peptide secretion (glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and peptide YY) that can affect food intake and energy homeostasis. (21, 22) Another likely mechanism by which prebiotics affect body weight regulation is the production of SCFAs that have been shown to regulate the production of adipose hormones and control inflammatory process in the adipose tissue. (23) Recently, one study including over-weight adults has revealed that wheat dextrin, at doses of 8-24g/day, increases satiety and reduces hunger. (24)

Literature data on the benefits of prebiotics in the prevention of cardiovascular diseases are contradictory. One of the major causes of cardiovascular disease is elevated cholesterol and triglycerides. A double-blind, randomized, placebo-controlled study examined the effect of consumption of 10 g/day inulin/FOS on lipid modification during 6 months in 17 subjects with normal lipid status. (25) Compared to placebo, consumption of inulin/FOS mixture had no effect on plasma triglyceride concentration and lipogenesis in the liver, but led to non-significant decrease in total- and LDL-cholesterol levels and an increase in the HDL-cholesterol concentration. As oligosaccharides are not viscose fibers, it is unlikely that they will reduce absorption of dietary cholesterol. Alternative mechanisms such as increased production of SCFAs, propionate in particular, are more likely mechanism by which oligosaccharides alter lipid metabolism.

The central nervous system (CNS) and intestines, including the intestinal microflora, interact with each other through continuous bidirectional communication. Many studies have examined the effect of prebiotics on CNSs functions. In one cohort study that involved 45 healthy male and female subjects, Schmidt et al. examined the effect of fructooligosaccharides (FOS) and Bimuno® galactooligosaccharides (B-GOS), and showed that only B-GOSs lead to a reduction in waking cortisol response. (26) The excessive waking cortisol response is the biomarker of emotional disorders such as depression. (27) In addition, respondents also have the ability to measure vigilance or attention to negative stimuli, which are also behavioral markers of anxiety and depression. The results of this study show that B-GOS have led to a decrease in vigilance, which indicates a reduction in anxiety and depression. (28)

CONCLUSION

Prebiotics exhibit a diverse range of physiochemical properties and corresponding physiological effects. Based on their positive effects on human health, it is important to consume food rich in prebiotics daily. Further research is needed to understand the mechanism of their positive effect on health and general well-being. Future research should provide evidence of the efficacy, safety and dosage of prebiotics in order to be used for prevention or delaying different diseases.

Founding sources

This work was supported by Ministry of Education, Science and Technological Development, Republic of Serbia, through contract no. III41002.

References

- Gibson GR, Probert HM, van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004; 17:259-275.
- Gibson GR, Hutkins RW, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8):491-502.
- A. Ouwehand. Success in Applying Pro- and Prebiotics in Dairy Products. Fourth international FFNet Meeting on Functional Foods-Conference Proceedings. 2001 March 26-27; Budapest, Hungary.
- Leach JD, Sobolik KD. High dietary intake of prebiotic inulin-type fructans in the prehistoric Chihuahuan desert. *Br J Nutr.* 2010; 103:1158-1561.
- Imperial-Sensus LLC. Generally recognized as safe (GRAS) notification for FrutaFit. GRN 118 inulin. Sugarland, TX: Imperial-Sensus LLC; 2002 Nov 14. Report No.: GRN No. 118. 61.
- GTC Nutrition Company. Generally recognized as safe notification for short-chain fructooligosaccharide. GRN 44. Golden (CO): GTC Nutrition Company; 2000 Apr 17. Report No.: GRN No. 44. 62.
- GTC Nutrition Company. Generally recognized as safe notification for galacto-oligosaccharide. GRN 285. Golden (CO): GTC Nutrition Company; 2009 Mar 12. Report No.: GRAS GRN 285.
- Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010; 7:1-19.
- Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ Microbiol.* 2007; 9:1101-11.
- Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. Phylogenetic relationships of butyrate producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2000; 66:1654-61.
- Looijer-van Langen MA, Dieleman LA. Prebiotics in chronic intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Dis.* 2009; 15:454-462.
- Cummings JH, Christie S, Cole TJ. A study of fructo oligosaccharides in the prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:1139-1145.
- Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:524-534.
- Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, Ellis KJ. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:471-476.
- Lopez HW, Coudray C, Levrat-Verny MA, Feillet-Coudray C, Demigné C, Rémésy C. Fructooligosaccharides enhance mineral apparent absorption and counteract the deleterious effects of phytic acid on mineral homeostasis in rats. *J Nutr Biochem.* 2000; 11:500-508.
- Pérez-Conesa D, López G, Ros G. Effects of probiotic, prebiotic and synbiotic follow-up infant formulas on large intestine morphology and bone mineralisation in rats. *J Sci Food Agric.* 2007; 87:1059-1068.

17. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104:S1–S63.
18. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr.* 2004; 91:591–599.
19. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. Effect of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. *J Pediatr.* 2007; 151:293–298.
20. Whelan K, Efthymiou L, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Appetite during consumption of enteral formula as a sole source of nutrition: the effect of supplementing pea-fibre and fructo-oligosaccharides. *Br J Nutr.* 2006; 96:350–356.
21. Chaudhri OB, Salem V, Murphy KG, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Annu Rev Physiol.* 2008; 70:239–255.
22. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr.* 2004; 92:521–526.
23. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr.* 2011; 6: 241-260.
24. Guerin-Deremaux L, Li S, Pochat M, Wils D, Mubasher M, Reifer C, Miller LE. Effects of NUTRIOSE® dietary fiber supplementation on body weight, body composition, energy intake, and hunger in overweight men. *Int J Food Sci Nutr.* 2011; 62: 628–635.
25. Forcheron F, Beylot M. Long-term administration of inulin-type fructans has no significant lipid-lowering effect in normolipidemic humans. *Metabolism.* 2007; 56: 1093-1098.
26. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* 2015; 232:1793–1801.
27. Mannie ZN, Harmer CJ, Cowen PJ. Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:617–621.
28. Ironside M, O’Shea J, Cowen PJ, Harmer CJ. Frontal cortex stimulation reduces vigilance to threat: Implications for the treatment of depression and anxiety. *Biol Psychiatry.* 2016; 79:823–830.

MOBBING IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

MOBBING U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

Sofija Dušović

Summary

Health employees represent the second largest group with problems related to various forms of undesirable behavior during the working process among employees – i.e. mobbing. Respecting the data of working environment that suits the emergence of mobbing, the specificity of the work process and the interaction of employees that are presented as higher risk factors for reporting abuse at workplace, we will try to point out the importance of studying mobbing in the health care system. Due to a specific nature of the work of the healthcare workers do (exposure to stressful and traumatic events, more stringent hierarchical structures of employees, exhausting working hours at times, frequent on-call, changing the day/night rhythm, a great responsibility assumed by this workplace) we decided to research this particular activity.

Key words: mobbing, medical workers, health care institutions

Sažetak

Zaposleni u zdravstvu predstavljaju drugu najveću grupu kod koje je utvrđen niz problema povezanih sa različitim formama nepoželjnog ponašanja u toku radnog procesa među zaposlenima - mobingom. Zahvaljujući podacima o radnoj sredini koja pogoduje nastanku mobinga odnosno specifičnostima radnog procesa i interakcije zaposlenih koji su predstavljeni kao veći faktori rizika za javljanje zlostavljanja na radnom mestu, pokušaćemo da ukažemo na značaj proučavanja mobinga u zdravstvenom sistemu. Zbog specifičnosti radnog angažovanja zdravstvenih radnika (izloženost stresnim i traumatskim događajima, strožije hijerarhijske strukture zaposlenih, nekada iscrpljujućeg radnog vremena, čestim dežurstvima, promenom ritma budnosti, velikom odgovornošću koju pretpostavlja ovo radno mesto) odlučili smo se za istraživanje upravo ove delatnosti.

Ključne reči: mobing, zdravstveni radnici, zdravstvene ustanove

Uvod

Etimološko značenje reči mobing vodi poreklo iz engleskog jezika i reči *to mob* koju možemo prevesti kao navaljivanje, nasrtanje. Uz ovaj termin koriste se i brojni drugi kakvi su *bullying*, *work abuse* i sl. Jedan od najvećih autoriteta u istraživanju mobinga je nemački psiholog Leymann (1), koji je ujedno i tvorac ovog izraza za određena neprihvatljiva ponašanja na radnom mestu.

Postoje brojne definicije mobinga, i uglavnom sve mobing predstavljaju kao postojanje ponovljenog psihološkog maltretiranja na radnom mestu koje izaziva bespomoćnost i patnju žrtve mobinga. Najcitiranija definicija mobinga je ona koju daje Heinz Leymann (1) po kojoj „mobing ili psihološki teror je neprijateljski i neetički oblik komunikacije na radnom mestu od strane jedne ili više osoba usmeren prema pojedincu koji se usled toga nalazi u stanju bespomoćnosti i nemogućnosti da se odbrani, a sve zbog ponovljenih mobing aktivnosti od strane mobera. Ove aktivnosti su česte (minimum jednom nedeljno) i traju duži vremenski period (minimum šest meseci). Zbog čestog ponavljanja i dugog trajanja neprijateljskog ophođenja dolazi do mentalnih, psihosomatskih i socijalnih posledica.“

Rastuća kompetencija zaposlenih u zdravstvenom sistemu, nestabilna ekonomska situacija koja pogađa i ovaj sektor, nesigurnost radnog mesta neki su od pretpostavljenih uzroka pojave mobinga u zdravstvenim ustanovama. Savremeni zdravstveni sistem je izložen brzim

i naglim promenama u pogledu zapošljavanja, uslova poslovanja i uopšte radnog angažovanja. Karakteristike savremenih zdravstvenih sistema su sve veća upotreba modernih tehnologija, veliki protok informacija i komunikacije uopšte.

KARAKTERISTIKE MOBBINGA

Psihološko maltretiranje na radnom mestu predstavljeno je aktivnostima čiji sadržaj i intenzitet su često pri početku mobinga na niskom nivou, ali se vremenom potencijal zlostavljanja uvećeva. Autori se uglavnom slažu da su najčešći postupci mobinga zapravo sistematski napadi koje preduzimaju pojedinci ili grupe u cilju izazivanja psihološke i psihosomatske štete kod žrtve, a koje je Leymann (2) prvi svrstao u sledeće aktivnosti:

- napadi na mogućnost komunikacije (ograničavanje ili prekidanje žrtve dok govori, vikanje i ponižavajući gestovi, izbegavanje neverbalne komunikacije sa žrtvom);
- napadi na održavanje socijalnih odnosa (žrtva je izolovana, zabranjen je kontakt sa njom, nekada je i fizički udaljena od drugih – u udaljenije delove zgrade, bolnice, fabrike i sl.)
- napadi na ličnu reputaciju (ogovaranje, podsmevanje, vređanje, šale na račun privatnog života, fizičkog izgleda, dodeljivanje ponižavajućih zaduženja)
- napadi na kvalitet rada (stalna kritika i kontrola žrtve, dodeljivanje besmislenih ili degradirajućih, isuviše lakih ili preteških radnih zadataka, često kažnjavanje i nisko ocenjen rad);

- napadi na psihičko zdravlje (dodeljivanje opasnih i preterano rizičnih zaduženja, pretnja fizičkim nasiljem ili direktno nasilje, izazivanje snažnog stresa, seksualne ponude, uznemiravanje i zlostavljanje).

Podela oblika mobinga uglavnom se izvodi prema kriterijumu odnosa mobera i žrtve, odnosno njihovih uloga koje imaju u radnom procesu. Na taj način neki autori (Kostelić-Martić) (3) razlikuje vertikalni i horizontalni mobing. Vertikalni upućuje na rukovodioce (šefove, direktore, uopšteno pretpostavljene) koji vrše mobing nad nekim od radnika ili grupom podređenih zaposlenih. Horizontalni nastaje između samih radnika koji zauzimaju jednake položaje u radnom procesu. Kostelić-Martić (3) navodi i mogućnost terora nad pretpostavljenim od strane grupe radnika kao jednog od oblika vertikalnog mobinga, ali i smišljenog (strateškog) mobinga u slučajevima kada više rukovodilaca odredi da su neki radnici nepoželjni odnosno da treba otpustiti višak radne snage.

Posledice mobinga su mnogobrojne ne samo po pojedinca, već i za radnu organizaciju, ali i u pogledu društva u celini. Leymann (2) navodi da se one najčešće odnose na psihofizičko zdravlje žrtve, ali i na socijalni život, kao i na ekonomski status. U pogledu uticaja mobinga na radnu organizaciju autor (2) smatra da najviše negativnih posledica izaziva pad produktivnosti radnika, izostanaka sa posla, veći troškovi ustanove zbog zapošljavanja novih radnika, ali i usled eventualnih odšteta koje se moraju isplatiti žrtvama mobinga. Negativne posledice oseća i društvena zajednica koju ova pojava opterećuje uvećavanjem troškova lečenja i uopšte zdravstvenog osiguranja, ali i uvećanjem fondova penzijskog osiguranja.

ZAKONSKA REGULATIVA O MOBBINGU U SRBIJI

Zakon o sprečavanju zlostavljanja na radu donela je Narodna skupština Republike Srbije 26. maja 2010., i on se primenjuje od 4. septembra 2010. Suština ovog zakona je obavezivanje poslodavaca da sprovode zabranu mobinga (bilo koji vid zlostavljanja na radu i u vezi sa radom, a uz to zabranjuje i zloupotrebu prava na zaštitu od zlostavljanja). Zlostavljanje, u smislu ovog zakona je „svako aktivno ili pasivno ponašanje prema zaposlenom ili grupi zaposlenih kod poslodavca koje se ponavlja, a koje za cilj ima ili predstavlja povredu dostojanstva, ugleda, ličnog i profesionalnog integriteta, zdravlja, položaja zaposlenog i koje izaziva strah ili stvara neprijateljsko, ponižavajuće ili uvredljivo okruženje, pogoršava uslove rada ili dovodi do toga da se zaposleni izoluje ili navede da na sopstvenu inicijativu raskine radni odnos ili otkáže ugovor o radu ili drugi ugovor“ (4). Ovaj zakon predviđa i obavezu poslodavca da zaposlenog zaštiti od zlostavljanja i da je u tom smislu dužan da obezbedi uslove koji su neophodni za zdravu i bezbednu radnu okolinu i da rad organi-

zuje na način kojim se u najvećoj meri sprečava pojava zlostavljanja na radu i u vezi sa radom. S druge strane zaposleni se obavezuje da se uzdrži od ponašanja koja predstavljaju zlostavljanje i ponašanja koja predstavljaju zloupotrebu prava na zaštitu od zlostavljanja, a ukoliko se toga ne pridržava odgovoran je za nepoštovanje radne discipline i povredu radnih dužnosti.

ZAKONSKA REGULATIVA O MOBBINGU U SVETU

Većina evropskih zemalja (zemlje Beneluksa, Skandinavija, Francuska, Švajcarska) imaju zakone protiv zlostavljanja na radnom mestu (mobinga), a prate ih i brojne druge (Italija, Nemačka..) koje imaju zakone o krivičnoj odgovornosti mobera (pojedinca, organizacije) ukoliko dođe do urušavanja psihofizičkog zdravlja i dobrobiti zaposlenih. Kako smo već spomenuli situacija nije drugačija ni u našoj zemlji u pogledu prisustva mobinga kao oblika zlonamernog i neprijateljskog ponašanja prema zaposlenom, kao ni zakonske regulative koja ga prati.

Mobing se uočava u svim sferama radnog angažovanja i kod svih struktura zaposlenih. Ipak, prema European Agency for Safety and Health at Work (5) na osnovu brojnih empirijskih istraživanja prezentovani su podaci koji govore da postoje izvesna obeležja radnih organizacija odnosno radnog procesa koji vode češćoj pojavi mobinga.

Kao rizičnije radne sredine za pojavu mobinga uglavnom se spominju radne organizacije sa strožijom hijerarhijskom strukturom; snažno autoritaranim rukovodećim kadrom; lošom komunikacijom zaposlenih na svim nivoima; dvosmislenim (i) ili konfliktim ulogama u radnom procesu; nemogućnošću napredavanja ili brzim napredovanjem bez zasluga; neodgovarajućim radnim ambijentom; stresnom prirodom posla; iscrpljujućim, predugim radnim vremenom odnosno smenama koje menjaju socijalni ritam. Uz Evropsku agenciju za sigurnost i zdravlje na radu - European Agency for Safety and Health at Work (5) i Evropska fondacija za poboljšanje uslova života i rada - European Foundation for the Improvement of Living and Working Condition (6) daje slična obeležja radne sredine kao mogućeg izvora stresa koji dovode do češće pojave neprihvatljivog ponašanja na radnom mestu odnosno mobinga.

MOBBING U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

Zahvaljujući podacima o radnoj sredini koja pogoduje nastanku mobinga odnosno specifičnostima radnog procesa i interakcije zaposlenih koji su predstavljeni kao veći faktori rizika za javljanje zlostavljanja na radnom mestu, pokušaćemo da ukažemo na značaj proučavanja mobinga u zdravstvenom sistemu, konkretno mobinga nad zdravstvenim radnicima. Upravo zbog

Tabela 1. Učestalost mobinga prema profesionalnim delatnostima u EU*

Delatnost	Prisustvo mobinga (%)
Državna uprava i odbrana	14%
Zdravstvo i prosveta	12%
Hotelijerstvo i ugostiteljstvo	10%
Komunikacije i transport	10%
Trgovina	9%
Industrija i rudarstvo	6%
Ekonomija i finansije	5%
Građevinarstvo	5%
Elektro i vodosnabdevanje	3%
Poljoprivreda, šumarstvo i ribarstvo	3%

*Prema European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions (6)

specifičnosti radnog angažovanja zdravstvenih radnika (izloženost stresnim i traumatskim događajima, strožije hijerarhijske strukture zaposlenih, nekada iscrpljujućeg radnog vremena, čestim dežurstvima, promenom ritma budnosti, velikom odgovornošću koja prati ovo radno mesto) se pretpostavlja da oni predstavljaju drugu veliku grupu zaposlenih po učestalosti mobinga na radnom mestu. Prema podacima koje iznosi Field (7) zaposleni u zdravstvu predstavljaju drugu najveću grupu kod koje je utvrđen niz problema povezanih sa različitim formama nepoželjnog ponašanja u toku radnog procesa među zaposlenima - mobingom. Na prvom mestu prema ovom autoru su zaposleni u prosveti, pre svega nastavnici. Prema podacima Evropske fondacije za poboljšanje uslova života i rada (6) mobing je najprisutniji u državnoj upravi i poslovima odbrane, odmah zatim slede oblasti zdravstva i prosvete.

Međunarodni savet medicinskih sestara (The International Council of Nurses – ICN) definiše zlostavljanje na radnom mestu kao “ponašanje koje ponižava, degradira ili na drugi način označava nedostatak poštovanja prema dostojanstvu i vrednosti pojedinca” (8). Kao najčešći vid maltretiranja na radnom mestu medicinskih sestara autori kakav je Ratner navode lateralno nasilje koje je posledica komunikacijskih neslaganja (9), ili namerno pogrdno ponašanje u vidu širenja laži i kleveta kako navodi Rowell (10).

Uobičajeni primeri maltretiranja na poslu kod poziva medicinskih sestara i lekara su mobing nad novopriddošlim sestrama i lekarima (odnosi se na početnike, ali ponekad i na iskusne medicinske sestre i lekare koji menjaju radno okruženje), kao i naspram već zaposlenih, koje nekada i sopstvenim kvalitetima mogu iritirati svoju radnu sredinu. Čak i u situacijama kada je novi zdravstveni radnik vrlo sposoban i obrazovan, odnosno spreman da unese nove veštine u posao, drugo osoblje može negativno reagovati. U toj situaciji kolektiv se oseća neprijatno, pa maltretiranjem određenog zdravstvenog radnika poručuje da „sveznalice“ nisu dobrodošle (9). Često u ovakvim i sličnim situacijama pored horizontalnog prisutan

je i vertikalni mobing jer udruženi kolektiv utiče na rukovodeći kadar (na rukovodioce zdravstvene ustanove, načelnike odeljenja, glavne sestre, menadžere u zdravstvu i druga odgovorna lica) sa neosnovanim optužbama, klevetama i sl. o mobiranom zdravstvenom radniku. Kako Rowell (10) navodi najčešće se zdravstveni radnik koji je žrtva mobinga optužuje „da ne radi sve što je potrebno za i oko pacijenata“; „da nije dobar kakvim pokušava da se predstavi“; „da je aroganatn prema kolektivu i pacijentima jer se pravi da sve zna“; „ne radi sve što mu se kaže i pravi propuste u radu“. Ovo su neki od načina koji podrivaju status zdravstvenog radnika na njegovom radnom mestu, čineći ga žrtvom mobinga (10).

SPECIFIČNOSTI MOBINGA NAD ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Specifičnost mobinga nad zdravstvenim radnicima je uz pomenute karakteristike i u čestom neprijavlivanju mobinga. Poziv zdravstvenog radnika uopšte predstavljen je imidžom osoba koje važe kao stabilne i snažne u situacijama povećanog pritiska i stresnih situacija, koje staloženo i hrabro podnose ovako težak posao. Neki autori poput Lewis-a (11) po ovom pitanju obaveštavaju o nekim zanimljivim obeležjima mobinga nad zdravstvenim radnicima. Kao neke od specifičnosti spomenuti autor (11) sugeriše da ponašanje zdravstvenih radnika koji su u vrhu hijerarhije (uprava zdravstvene ustanove, načelnici odeljenja, glavne sestre različitih jedinica, odeljenja, klinika) ili drugih rukovodilaca (menadžera u zdravstvu i drugih zdravstvenih saradnika) može biti takvo da zbog ranga i pozicije svoj položaj predstavljaju neprikosnovanim, najznačajnijim, a sebe nezamenljivim i uvek u pravu. Njihovo ponašanje u takvim situacijama je dominantno autoritativno i neempatično u pogledu na kolege nižeg ranga. U ovakvim situacijama mobier iziskuje „slepu poslušnost“ i odobravanja, dok sa druge strane koči svaku inventivnost i samostalnost u donošenju odluka kod podređenih, što su sve moguće klice budućeg sukoba.

Lewis (11) smatra da ukoliko se ovakvo ponašanje dominantnih figura u radnom životu zdravstvenih radnika toleriše, često dolazi do fenomena prihvatanja ovakve radne atmosfere od strane zdravstvenih radnika nižeg ranga, koji ovu situaciju shvataju kao normu, kao „svakodnevni deo posla; rezultat pozicije u profesionalnoj hijerarhiji; nešto što je deo normalne discipline u ponašanju i radu zdravstvenih radnika“. Ovo bi mogao biti jedan od glavnih razloga neobaveštavanja o mobingu, čak i kada su u pitanju višegodišnja neprihvatljiva ponašanja u vidu psihološkog maltretiranja u radnom procesu koji obavljaju zdravstveni radnici.

Populacija zdravstvenih radnika se ne može posmatrati kao homogena grupa zaposlenih, upravo usled različitih poslova koji oni obavljaju u toku radnog angažovanja, kao i zbog raznovrsnosti radnih mesta za koje se školuje ovaj kadar.

Možemo pretpostaviti da zdravstveni radnici zaposleni u centrima za zbrinjavanje urgentne patologije, hirurškim klinikama, odeljenjima intenzivne nege, odeljenjima palijativne nege, trpe možda najveći pritisak i izloženi su najvišem nivou tzv. „izgaranja na poslu“. U tom kontekstu, nekada neočekivani i stresni zadaci pri radnom angažovanju i neprestana potreba dokazivanja u kritičnim situacijama, uključujući i stalno usavršavanje i podizanje nivoa znanja koje ovako delikatan posao iziskuje, mogu uticati na pojavu fenomena kakav je mobing.

Posledice koje izaziva mobing u zdravstvenom sistemu po pojedinca, zdravstvenu ustanovu i društvo uopšte su značajne. Posledice zlostavljanja na radnom mestu se tiču ne samo direktnih žrtava mobinga kod kojih izaziva stres, bolest, ozbiljno narušavanje psihofizičkog zdravlja; već i populacije sa kojom zdravstveni radnici rade. Pacijenti u ovakvim situacijama najčešće ne mogu dobiti adekvatne usluge i negu koju bi zdravstveni sistem trebao da im obezbedi. Spomenimo da i zdravstvena ustanova, ali i čitavo društvo zbog ove pojave mogu imati niz poteškoća. Kao najčešće posledice na globalnom nivou izdvajaju se česta odsustvovanja sa posla i bolovanja; prevremeni odlazak u penziju; radna neproduktivnost i apatičnost u obavljanju posla; napuštanje posla; troškovi lečenja žrtava mobinga narušenog zdravlja; odštetni zahtevi žrtava mobinga, ali i nezadovoljnih pacijenata na koje loši međusobni odnosi zaposlenih zdravstvenih radnika mogu imati veliki uticaj; neprimeren i loš utisak koji zdravstvene ustanove

u ovakvim situacijama ostavljaju na opštu populaciju.

Napomenimo podatak koji daju Lewis i Urmston (12) da je u toku 2000. godine jedno od najnepopularnijih radnih mesta u Velikoj Britaniji bilo upravo radno mesto medicinske sestre. Usled toga konkursi koje je ova država raspisivala za prijem u radni odnos za mesto medicinske sestre su bili objavljivani širom EU radi zadovoljavanja potreba zdravstvenog sistema Velike Britanije za ovim profilom. Profesija medicinskih sestara je jedna od tradicionalno ženskih profesija u kojoj dominira snažna hijerarhija, a sam posao je „pomagačkog“ karaktera što ga po nekim autorima svrstava u vrh skale profesija u kojima su mobing i slična traumatizacija česta pojava (13-15).

Prema podacima istraživanja Evropske fondacije za poboljšanje uslova života i rada (European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions) (6) o distribuciji mobinga prema različitim delatnostima, procenat koji je za našu temu najznačajniji je upravo prisustvo mobinga u zdravstvu (12%) što je u ravni sa procentom utvrđenim u prosveti, a jedino nešto niže od onog zabeleženog u državnoj upravi i administraciji. Sve ostale delatnosti koje su analizirane (trgovina; ugostiteljstvo; prevoz i komunikacije; industrija; finansijski sektor; građevinarstvo; komunalne usluge; transport; poljoprivreda i ribarstvo) ispod su zabeleženog procenta mobinga u zdravstvu.

ZAKLJUČAK

Mobing je sveprisutan fenomen u radnom angažovanju savremenog čoveka i upozorava na veliku društvenu i psihološku važnost samog radnog mesta za pojedinca. Naročito se ističe rastuća evidencija mobinga među zdravstvenim radnicima.

Na osnovu izloženog možemo zaključiti da mobing u zdravstvenom sistemu, konkretno mobing nad zdravstvenim radnicima je prisutna i zabrinjavajuća pojava. Zdravstveni radnici izloženi su stresu i izgaranju na poslu (*burning out*) zbog velikog broja pacijenata, neprekidnog pružanja zdravstvene nege najtežim bolesnicima, velike odgovornosti i stručnosti koje ovaj poziv zahteva, čestim dežurstvima koja remete ritam budnosti, ali i strogom hijerarhijskom organizacijom i disciplinom koja se od njih očekuje.

Literatura

1. Leymann H., The Mobbing Encyclopedia, Available at: <http://www.leymann.se/English/1200.HTM>
2. Leymann H. Mobbing and Psychological Terror at Workplaces. Violence and Victims. 1990; 5 (2):119-126.
3. Kostelić-Martić A. Mobing: psihičko maltretiranje na radnom mestu. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
4. Zakon o sprečavanju zlostavljanja na radu. Službeni glasnik RS, 2010; broj 36/10.
5. European Agency for Safety and Health at Work, Available at: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. Available at: www.agency.osha.eu.int
6. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. Available at: www.eurofound.eu.int.
7. Field T. Bully in Sight: How to predict, resist, challenge and combat workplace bullying - Overcoming the silence and denial by which abuse thrives. London: Success Unlimited, 1996.

8. International Council of Nurses. Guidelines on coping with violence in the workplace. Geneva:ICN, 2004.
9. Ratner T. Communication in the OR. *Nursing Spectrum*. 2006; 23:10-11.
10. Rowell P. Lateral Violence: Nurse Against Nurse. Available from: Lewis, M. Bullying in nursing. *Nursing Standard*. 2001; 15 (45): 39-42.
11. Lewis M. Bullying in nursing. *Nursing standard*. 2001; 15 (45): 39-42.
12. Lewis M, Urmston J. Flogging the dead horse: the myth of nursing empowerment? *Journal of Nursing Management*. 2000; 8(4):209-213.
13. Godin M. Bullying, worker's health, and labour instability. *J. Epidemiol. Comm. Health*. 2004; 258-259.
14. Durmus SC, Topcu I, Yildirim A. Mobbing Behaviors Encountered by Nurses and Their Effects on Nurses. *International Journal of Caring Sciences*. 2018; 11 (2): 905-913.
15. Castronovo MA, Pullizzi A, Evans S. Nurse Bullying: A Review And A Proposed Solution. *Nursing Outlook*. 2016; 64(3): 208-214.

FACTORS OF ADOLESCENT REPRODUCTIVE AND SEXUAL HEALTH

FAKTORI KOJI UTIČU NA REPRODUKTIVNO I SEKSUALNO ZDRAVLJE ADOLESCENATA

Marija Duganovska

Summary

The goal of this review was to present the risk factors of adolescent reproductive and sexual health. During adolescence, a large number of young people become sexually active. Young people often do not have enough knowledge about sexuality, fertility control and prevention of sexually transmitted diseases. It is important to comprehensively observe the sexuality of adolescents, as well as all the elements that contribute to the disruption of their reproductive health.

Sexual behavior among adolescents is a complex problem, because facts shows that adolescents, despite being accurately and well informed, still behave inconsistently when it comes to protection against pregnancy and sexually transmitted diseases. One of the main reasons seems to be insufficient amount of information and untimely use of contraceptives.

Key words: adolescents, contraception, sexually transmitted diseases, unwanted pregnancies

Sažetak

Ovim preglednim radom smo želeli da ukažemo na faktore rizika koji utiču na reproduktivno i seksualno zdravlje adolescenata. Tokom adolescencije veliki broj mladih postaje seksualno aktivan. Mladi često nemaju dovoljno znanja o seksualnosti, kontroli fertiliteta i prevenciji polno prenosivih bolesti. Od izuzetne važnosti je da se svestrano sagleda seksualnost adolescenata, kao i svi elementi koji doprinose narušavanju njihovog reproduktivnog zdravlja.

Seksualno ponašanje adolescenata kompleksno je, jer činjenice govore da se adolescenti, i pored tačne i dobre obaveštenosti, i dalje ponašaju često nedosledno u zaštiti od začeca i od polno prenosivih bolesti. Jedan od osnovnih razloga je čini se nedovoljna obaveštenost i nepravovremena upotreba kontraceptivnih sredstava.

Ključne reči: adolescenti, kontracepcija, polno prenosive bolesti, neželjena trudnoća

UVOD

Period između detinjstva i odraslog doba tokom koga se odvijaju procesi telesnog i psihosocijalnog razvoja deteta, koje postaje polno zrela osoba i dovoljno socijalno adaptirana, da prihvati životne obaveze i preuzme odgovornost za svoje postupke nazivamo adolescencijom.

Uobičajeno je da se adolescencija smatra periodom zdravlja. Mnogi zdravstveni problemi mladih osoba mogu se sprečiti, jer nastaju kao rezultat specifičnih, rizičnih oblika ponašanja. Tokom adolescencije veliki broj devojaka i mladića postaje seksualno aktivan i mada je avanturizam i eksperimentisanje sa novim oblicima ponašanja odlika mladosti, njihova pojava pojačava prijemчивost mladih osoba za brojne poremećaje zdravlja. Mladi se često nepromišljeno izlažu riziku, a kada je reč o neodgovornom seksualnom ponašanju to rezultuje pojavom neplanirane trudnoće i bolesti koje se prenose seksualnim kontaktom.

Mladi često nemaju znanja o seksualnosti, reprodukciji, kontroli fertiliteta i prevenciji polno prenosivih infekcija, što je preduslov bezbednog polnog ponašanja (1). Oni često imaju ambivalentan stav prema sopstvenoj seksualnosti i pasivan stav prema životu, zbog čega su

životno važni događaji često van njihove kontrole. Sebe ne smatraju odgovornim za svoje postupke i posledice koje slede.

Zdravlje posebno ugrožava preuranjena i nepromišljena seksualna aktivnost. Komplikacije i posledice neplanirane trudnoće i polno prenosivih infekcija mladih osoba mogu da dovedu do dugoročnog, često i trajnog poremećaja reproduktivne funkcije. S obzirom da je reč o populaciji koja još uvek nije realizovala roditeljsku funkciju, takvi poremećaji su od bitnog značaja ne samo za pojedinca, čije je zdravlje narušeno, već i za društvo u celini.

ADOLESCENCIJA I REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE

Ulazak u mladalaštvo obeležen je nastupanjem puberteta. Pubertet je proces biološkog, odnosno polnog sazrevanja deteta do stadijuma kada je dostignuta sposobnost da se ostvari reproduktivna funkcija. Telesne, a delom i psihičke promene u pubertetu odraz su reaktiviranja složenog neuroendokrinog sistema, koji obuhvata delove centralnog nervnog sistema i hipotalamusa, hipofizu i gonade, delom koru nadbubrežnih žlezda, kao i brojne druge žlezde sa unutrašnjim lučenjem.

U periodu mladalaštva nastupa i psihosocijalno sazrevanje mlade osobe. Promene u intelektualnoj i emotivnoj sferi života adolescenata delom predstavljaju psihološki odgovor na fiziološke procese koji dovode do sticanja polne, odnosno telesne zrelosti, a delom su uslovljeni samim psihosocijalnim sazrevanjem mlade osobe.

Reproduktivno zdravlje ne predstavlja samo odsustvo bolesti, već označava usklađenost i normalno odvijanje fizičkih, mentalnih i socijalnih procesa koji se odnose na reproduktivni sistem i njegove funkcije. Ono podrazumeva normalni polni razvoj i sazrevanje, seksualno ostvarenje, kao i razvoj zdravih, ravnopravnih i odgovornih odnosa.

Reproduktivno zdravlje pretpostavlja i ispunjenje reproduktivne funkcije na zdrav i željen način, kao i sprečavanje oboljenja i povreda u vezi sa seksualnošću i reprodukcijom.

Očuvanje reproduktivnog zdravlja posebno je značajno kod mladih i ono je uslovljeno zbirnim delovanjem bioloških i psihosocijalnih obeležja mlade osobe, kao i niza činilaca šireg društvenog okruženja.

Uzrast započinjanja seksualne aktivnosti, model polnog ponašanja, kao i veličina rizika za pojavu neželjene trudnoće i polno prenosivih infekcija kod mlade osobe zavise od složene interakcije demografskih, bioloških, ekonomskih, kulturnih elemenata.

Objasnjenje za "dobro" i "loše" ponašanje adolescenata često je traženo u "hormonima adolescencije". Poznato je da se serumske koncentracije polnih steroida, fizički razvoj i godine nastuparija menarhe nalaze u značajnoj korelaciji sa seksualnom motivacijom i ponašanjem. Tako je rastuća učestalost seksualne aktivnosti adolescenta, koja se registruje tokom poslednjih decenija, delom uslovljena ranijim bioloskim razvojem. S obzirom da mladi istovremeno postaju seksualno aktivni u sve ranijem uzrastu, povećana je i njihova izloženost rizicima za nastanak poremećaja reproduktivnog zdravlja.

FAKTORI KOJI UTIČU NA REPRODUKTIVNO I SEKSUALNO ZDRAVLJE ADOLESCENATA

Seksualna aktivnost mladih najviše utiče na opštu sliku adolescentnog reproduktivnog zdravlja. Najvažnija obeležja seksualnog ponašanja u proceni rizika za nastanak oboljenja kod mlade osobe su (1, 2):

- uzrast kada se dogodio prvi polni odnos
- broj seksualnih partnera
- vrste seksualnih veza
- učestalost i vrste seksualnog opštenja
- oblici seksualnog ponašanja
- korišćenje metoda kontracepcije

Poremećaji reproduktivnog zdravlja češći su kod mladih osoba iz siromašnih, slabije obrazovanih socijalnih slojeva. Informisanost mladih o oboljenjima, činiocima rizika za nastanak i merama za njihovo sprečavanje je nedovoljna da bi se razvilo osećanje odgovornosti za svoje zdravlje. Zapaženo je da mlade osobe iz takvih sredina postaju i seksualno aktivne u ranijem uzrastu i češće se neodgovorno ponašaju (3).

Struktura porodice, odnosno bračni status roditelja može takođe da utiče na oblik polnog ponašanja mladih. Ustanovljeno je da deca koja žive samo sa jednim roditeljem ili ih je majka rodila u veoma ranom uzrastu, kao i ona koja imaju puno braće i sestara nešto češće započinju seksualnu aktivnost u ranoj adolescenciji, i imaju višu učestalost neplaniranih trudnoća i polno prenosivih infekcija (4). Sklonost da prvi polni odnos dožive u ranijem uzrastu ispoljavaju i mladi koji imaju slabiji uspeh u školi i manje mogućnosti za nastavak školovanja, kao i niže ambicije u pogledu stepena obrazovanja.

Zloupotreba droge i alkohola takođe povećava rizike za nastanak oštećenja reproduktivnog zdravlja. Posebno je veliki rizik od razvoja polno prenosivih infekcija. Utvrđeno je da se narkomani, znatno češće od ostalih mladih ljudi iz svoje okoline, neodgovorno polno ponašaju, što se manifestuje ranijim stupanjem u seksualne odnose, većim brojem seksualnih partnera i nekorišćenjem kondoma (5).

Adolescenti uživaoci droge predstavljaju „jezgra“ visoke učestalosti polno prenosivih oboljenja. Primena alkoholnih pića i „lake“ droge povremeno dovodi do slabljenja osećaja odgovornosti, a to ima za posledicu smanjenu učestalost primene preventivnih mera tokom seksualnih odnosa (6).

Odlike adolescentnog uzrasta su impulsivnost, sklonost ka avanturizmu i eksperimentisanju i osećanje nepovredivosti. Vođeni seksualnim nagonom, mladi često donose nepromišljene odluke u vezi sa seksualnom aktivnošću a to ih izlaže rizicima za nastanak neželjene trudnoće i polno prenosivih bolesti.

Uzrast od 13 do 19 godina nosi najveću opasnost od promiskuitetnog ponašanja i seksualnih kontakata sa većim brojem partnera. Zapaženo je da seksualna aktivnost u ranom uzrastu rezultuje većim brojem seksualnih partnera tokom života (7, 8). Mladi sve češće usvajaju model ponašanja, koji povećava rizik za nastanka poremećaja njihovog reproduktivnog zdravlja.

Zato se kao veoma značajno postavlja pitanje korišćenje mera prevencije, uključujući i primenu kondoma. Poznato je da su adolescenti, koji stupaju u odnose sa nedovoljno poznatom osobom najmanje skloni da koriste kondom.

Adolescenti predstavljaju populaciju kod koje psihički razvoj i sazrevanje još uvek nisu završeni. Zato se postojanost osećanja i motivacije, kao i stabilnost ličnosti, obično ne smatraju odlikama adolescencije. U odnosu na usvojeni model ponašanja, često se navodi da se osobe u ovom životnom dobu ponašaju kao serijski monogamisti ili kao seksualni avanturisti (8, 9).

Mladi postaju seksualno aktivni iz niza pobuda, koje se kreću u rasponu od emocionalne i psihičke potrebe mladih da vole i budu voljeni pa do jednostavne radoznalosti i eksperimentisanja.

Kod mnogih adolescenata prisutno je osećanje nepoverljivosti, koje ih podstiče da se ponašaju rizično. Negativistički odnos prema realnosti se manifestuje kao uverenje mladih da neplanirana trudnoća ne može da im se dogodi, kao ni seksualni kontakt sa osobom koja je zaražena nekim od uzročnika polno prenosivih bolesti. "Procena rizika" može da deluje dvojako na odgovornost u seksualnom ponašanju. Tako, na primenu kondoma pozitivno može da deluje strah od nastanka trudnoće ili polno prenosive infekcije, a negativno, ako i pored višestrukog nekorišćenja mera prevencije posledice ove vrste izostanu.

Seksualni aspekt mlade osobe formira se pod uticajem različitih činilaca, koji u manjoj ili većoj meri, direktnim ili posrednim putem utiču na znanje, stavove i ponašanje mlade osobe. Adolescent prihvata samo ona saznanja koja su potvrđena iskustvom ljudi iz njegove okoline. Seksualno ponašanje adolescenata zavisi od značaja veze sa izvorom informacija.

Zapaženo je da je odnos sa roditeljima značajniji od odnosa sa vršnjacima, jer informacije koje dobiju od roditelja imaju veći uticaj na model seksualnog ponašanja nego one koje dolaze od vršnjaka. Ovo potvrđuje da su nivo odgovornosti u seksualnom ponašanju mlade osobe i uzrast kada se doživljava prvo seksualno iskustvo u pozitivnoj korelaciji sa stepenom bliskosti između deteta i roditelja, a naročito majke (9).

Veoma važan inhibitor seksualne aktivnosti adolescenata predstavlja postojanje odgovarajućeg oblika kontrole, koju roditelj uspostavlja nad izlascima i partnerima deteta. Poznato je da „zabavljanje“ u ranom uzrastu često rezultuje i ranom seksualnom aktivnošću. Ove mlade osobe smatraju predbračnu seksualnu aktivnost prihvatljivom, pa lakše stupaju u seksualne odnose nakon kratkotrajnog poznanstva. U površnim vezama prvi seksualni odnos je retko planiran, pa se tako i mere zaštite, uključujući i korišćenje kondoma ređe koriste (10 – 13).

U najvećem riziku za ranu seksualnu aktivnost su deca koja smatraju da njihovi roditelji imaju veoma tolerantan odnos. Deca roditelja koji zastupaju tradicionalne stavove su nešto ređe seksualno iskusna, dok najmanju učestalost seksualnog iskustva imaju deca umereno strogih roditelja.

Poznato je da veliki uticaj u određivanju seksualnog ponašanja mladih imaju njihovi vršnjaci. Biti drugačiji od vršnjaka, ne opredeliti se za ono što čini većina i ostati na starim obrascima ponašanja, što obično zagovaraju roditelji, znači izložiti se podsmehu i biti odbačen od ostalih mladih iz svoje sredine. Naročito veliki uticaj na

Tabela 1. Faktori rizika za seksualno i reproduktivno zdravlje adolescenata (modifikovano prema Mmari i Blum 2009. (7))

Oblast istraživanja	Faktori rizika
Seksualni odnosi pre braka	Muški pol
	Napuštanje škole
	Upotreba droge
	Upotreba alkohola
	Prijatelji koji su seksualno aktivni
	Često menjanje mesta stanovanja
	Odvojen život od roditelja
	Nestabilan brak/zajednica roditelja
	Stariji brat/sestra imaju istoriju maloletničke trudnoće
Upotreba kondoma	Upotreba alkohola
Trudnoća/rano roditeljstvo	Upotreba droge
	Izbegavanje kontracepcije prilikom prvog snošaja
	Češći snošaji
	Mlađi uzrast pri prvom snošaju
HIV/seksualno prenosive bolesti	Odvojen život od roditelja
	Mlađi uzrast pri prvom snošaju
	Već postojeće seksualno prenosive bolesti
	Pružanje seksualnih usluga za novac ili poklone
	Veći broj seksualnih partnera

polno ponašanje adolescenata oba pola imaju najbolji prijatelj odnosno prijateljica, kao i bliske osobe oba pola.

Veliki uticaj imaju i poruke u sredstvima javnog informisanja, a naročito televizija. Kada je reč o seksualnosti, informisanje je na žalost često i pogrešno s obzirom da mediji pružaju lažnu predstavu ovog fenomena, ističući važnost seksa, bez napomena o neophodnosti preventivnog delovanja i potrebi i značaju odgovornog polnog ponašanja u zaštiti reproduktivnog zdravlja mladih. U društvu postoji ambivalentan stav prema seksualnim manifestacijama adolescenata, pa su mladi često zbunjeni nedovoljno definisanim i nejasnim porukama socijalne sredine.

TRUDNOĆA TOKOM ADOLESCENCIJE

Trudnoća se kod seksualno aktivnih adolescenata dešava često već na samom početku seksualne aktivnosti. Prema rezultatima niza svetskih studija, polovina svih predbračnih trudnoća nastane u prvih šest meseci polnog života (14). Većina, odnosno preko 90% trudnoća kod adolescenata su neplanirane (14, 15).

Adolescentna trudnoća je univerzalan i u većini zemalja sveta još uvek nerešen problem. Njegovo rešavanje otežava činjenica da sve veći broj mladih prva polna iskustva doživljava tokom adolescencije i da se prosečni uzrast početka seksualnog života pomera ka sve ranijim godinama (16). Istovremeno, dok se tradicionalne norme ponašanja gube, u savremenom društvu je sve snažniji uticaj poruka koje imaju za cilj promociju seksualnih sloboda. To doprinosi da mladi ljudi u okruženju koje nema definisane stavove u ovom domenu, u potrazi za sopstvenim identitetom eksperimentišu sa brojnim oblicima ponašanja.

Rastuća učestalost seksualne aktivnosti među adolescentima u brojnim zemljama rezultovala je visokim stopama adolescentnih trudnoća (17-19). Učestalost adolescentnih trudnoća u jednoj zemlji odražava stepen socijalnih promena u sferi seksualnosti, ali i angažovanost društva u pripremi mladih za polni život. Zemlje sa visokom učestalošću adolescentnih trudnoća odlikuje intenzivna socioseksualna transformacija, ali bez postojanja osmišljene društvene akcije u kanalisanju adolescentne seksualnosti.

U velikom broju zemalja se međutim, zapaža opadanje specifične stope fertiliteta adolescentkinja. To je odraz većih mogućnosti, koje savremena društva pružaju mladima da spreče neplanirano i neželjeno rađanje, ali i snažnije motivacije mladih da izbegavajući preuranjeno rađanje dobiju mogućnost boljeg obrazovanja i ekonomskog napretka. Ostvarenja niske specifične stope fertiliteta, devojaka uzrasta od 15 do 19 godina je delom omogućeno liberalizacijom abortusa (15).

POLNO PRENOSIVE BOLESTI KOD ADOLESCENATA

Polno prenosive bolesti predstavljaju grupu oboljenja heterogenu po kliničkim manifestacijama, toku bolesti i prognozi, sa zajedničkom osobinom da se prenose putem seksualnog kontakta. Pažnju privlači činjenica da ta stanja rezultuju dugotrajnim, često ireverzibilnim poremećajima zdravlja; oštećenjem i gubitkom reproduktivne funkcije; rađanjem dece sa anomalijama ili infekcijama; u slučaju nekih polno prenosivih infekcija (HIV, hepatitis C) i smrtnim ishodom inficirane osobe. Zbog toga jedan od prioritarnih ciljeva zdravstvene politike predstavlja ostvarivanje kontrole polno prenosivih bolesti, odnosno smanjivanje incidencije i prevalencija ovih oboljenja.

U posebnom riziku za nastanak infekcija su mladi od 15 do 20 godine života (17). To je uslovljeno njihovim slobodnijim i manje odgovornim polnim ponašanjem, kao i brojnim drugim determinantama (fiziološka obeležja i zdravstvene navike individue, brojni činioci socijalnog okruženja).

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije 70% od ukupnog broja obolelih od polno prenosivih infekcija u svetu i 50% osoba inficiranih HIV-om je uzrasta do 24 godine (1). Bržem širenju ovih oboljenja mladih doprinosi i neprilagođenost sistema zdravstvene zaštite potrebama mladih, zbog čega se oni nerado obraćaju lekaru, odlažući posetu i lekaru više dana, nedelja i meseci od pojave prvih tegoba (17, 20).

Izvesna polno prenosiva oboljenja poput gonoreje i hlamidijske genitalne infekcije, imaju asimptomatski tok kod velikog broja inficiranih osoba, pa neprepoznate i nelečene mogu godinama da perzistiraju, postepeno narušavajući reproduktivno zdravlje. Ova oboljenja mogu da povećaju rizik za nastanak maligne neoplazme reproduktivnih organa. To je nedvosmisleno dokazano za infekciju humanim papiloma virusom. Naročitu sklonost za nastanak ove infekcije pokazuju seksualno aktivne adolescentkinje. Prevencija, pre svega u obliku pravovremene i adekvatne kontracepcije, je jedini način suzbijanja ovih oboljenja (21).

ZAKLJUČAK

Tokom adolescencije veliki broj mladih postaje seksualno aktivan. Mladi često nemaju dovoljno znanja o seksualnosti, kontroli fertiliteta i prevenciji polno prenosivih bolesti. Od izuzetne važnosti je da se svestrano sagleda seksualnost adolescenata, kao i svi elementi koji doprinose narušavanju njihovog reproduktivnog zdravlja.

Adolescencija se smatra periodom zdravlja. Mnogi zdravstveni problemi mladih ljudi se mogu sprečiti, jer nastaju kao rezultat specifičnih i rizičnih oblika ponašanja. Potrebno je uložiti poseban trud da bi mladi srećno, sigurno i zdravo manifestovali svoju seksualnost.

Literatura

1. World Health Organization. Guidance on ethical considerations in planning and reviewing research studies on sexual and reproductive health in adolescents. 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. O'Reilly KR, Aral SO. Adolescence and Sexual Behavior. Trends and implications for STD. *Journal of Adolescence Health Care*. 1995; 6: 262-270.
3. Stanton B et al. Sexual Practices and Intentions among Preadolescent and Early Adolescent Low-Income Urban African-Americans. *Pediatrics*. 1994; 93: 966-973.
4. Santelli J, Beilenson P. Risk factors for Adolescent Sexual Behavior, Fertility and Sexually Transmitted Diseases. *Journal of School Health*. 2009; 62: 271-279.
5. Zabin LS et al. Substance Use and Its Relation to Sexual Activity among Inner-City Adolescents. *Journal of Adolescent Health Care*. 1996; 7: 320-331.
6. Wilson M et al. Attitudes, Knowledge and Behavior Regarding Condom Use in Urban Black Adolescent Males. *Adolescence*. 2004; 29: 13-26.
7. Mmari K, Blum RW. Risk and protective factors that affect adolescent reproductive health in developing countries: A structured literature review. *Global Public Health*. 2009; 4: 350-366.
8. Persson E. The Sexual behavior of Young People. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003; 100: 1074-1076.
9. Newcomer SF, Udry JR. Parent-Child Communication and Adolescent sexual Behavior. *Family Planning Perspectives*. 2005; 17:169-174.
10. Pendergrast R, Durant R, Gaillard G. Attitudinal and Behavioral Correlates of Condom Use in Urban Adolescent Males. *Journal of Adolescent Health*, 2002; 13: 133-139.
11. Bell TA, Hein K. Adolescents and Sexually Transmitted Disease. In: Holmes K. et al. (eds.) *Sexually Transmitted Diseases*. New York: Medical McGraw-Hill, 2007.
12. Young people and family planning: teenage pregnancy – fact sheet. New York: United Nations Children's Fund; 2008 (https://www.unicef.org/malaysia/Teenage_Pregnancies_-_Overview.pdf)
13. Blum RW. Healthy youth development as a model for youth health promotion: a review. *Journal of Adolescent Health*. 1998; 22 (5): 368-375.
14. Geringer WM. Et al. Knowledge, Attitudes and Behavior Related to Condom Use and STDs in a High Risk Population. *The Journal of Sex Research*. 1993; 301: 75-83.
15. Chandra-Mouli V, McCarraher DR, Phillips SJ, Williamson NE, Hainsworth G. Contraception for adolescents in low and middle income countries: needs, barriers, and access. *Reproductive Health*. 2014; 11:1
16. Sedlecki K. Ponašanje i stavovi adolescenata relevantni za reproduktivno zdravlje, Stanovništvo. 2001; 39: 91-117.
17. Yarber W, Parrilo A. Adolescents and Sexually Transmitted Diseases. *Journal of School Health*. 2002; 62: 331-338.
18. Burazeri G. Sexual practices of undergraduate students in Tirana, Albania. *Croatia Medical Journal*. 2003; 44 (1): 80-85.
19. Ethier KA, Dittus PJ, DeRosa CJ, Chung EQ, Martinez E, Kerndt PR. School-based health center access, reproductive health care, and contraceptive use among sexually experienced high school students. *J Adolesc Health*. 2011; 48(6): 562-5.
20. Rwenge M. Sexual risk behaviours among young people in Bamenda, Cameroon. *International Family Planning Perspectives*. 2000; 26 (3): 118-123.
21. Rahman MM, Kabir M. Knowledge of adolescentson contraception and dynamics of its use. *Health and Population Perspectives and Issues*. 2008; 28 (4):164-177.

HEALTH LITERACY IN THE ELDERLY

ZDRAVSTVENA PISMENOST U POPULACIJI STARIH OSOBA

Jelena Brcanski¹, Aleksandra Jović Vraneš²

Summary

Aging of the population is particularly notable in high-income countries, while the vulnerability of elderly is well described in the literature. Cognitive and social skills decline during the aging process, which affects the level of health literacy. Health literacy refers to the ability to obtain, process and understand basic health information, and act upon information within the healthcare system. Elderly with an adequate level of health literacy are empowered to manage their health, as opposed to those with a low level of health literacy who have the greater chance of developing chronic illnesses and premature death. Also, elderly with low level of health literacy rarely use preventive services, but seek emergency services more often, they know less about their basic chronic illness and are more often faced with difficulties in managing their own disease. They have worse health outcomes and self-perception of health than those with adequate health literacy. This indicates the necessity of creating specific interventions aimed to improve the health outcomes of older people.

Key words: health literacy; elderly; health outcomes

Sažetak

Trend starenja populacije je posebno izražen u visokorazvijenim zemljama, dok je vulnerabilnost populacije starih dobro opisana u literaturi. Starenjem opadaju kognitivne i socijalne veštine, što se dovodi u vezu sa nivoom zdravstvene pismenosti i zdravstvenim ishodima. Zdravstvena pismenost se odnosi na mogućnost čitanja, razumevanja i postupanja prema informacijama u okviru sistema zdravstvene zaštite. Starije osobe sa adekvatnim nivoom zdravstvene pismenosti su osnažene da upravljaju svojim zdravljem, za razliku od starijih osoba sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti koje imaju veću šansu za razvoj hroničnih bolesti i pre vremena smrt. Takođe starije osobe sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti ređe koriste preventivne usluge, češće koriste hitne službe, manje znaju o svojoj osnovnoj hroničnoj bolesti, teže upravljaju bolešću i lošije procenjuju sopstveno zdravlje. Sve navedeno ukazuje na potrebu da intervencije usmenene ka unapređenju zdravstvenih ishoda starije populacije, moraju biti specifično kreirane i prilagođene ovoj populacionoj grupi.

Ključne reči: zdravstvena pismenost; stare osobe; zdravstveni ishodi

Uvod

Svetska populacija osoba starijih od 60 godina, procenjena je na 962 miliona u 2017. godini, dok se 2050. godine očekuje da će ovaj broj preći vrednost od 2,1 milijarde (1). Globalni javno-zdravstveni izazov predstavljen od strane Svetske zdravstvene organizacije, još 2012. godine, bio je starenje populacije, u smislu suočavanja planete sa demografskom transformacijom koja primorava i najrazvijenije države sveta da sprovedu reforme svojih sistema, kako bi ih prilagodili potrebama ove populacione grupe (2).

Termin "zdravstvena pismenost" označava kognitivne i društvene veštine koje određuju motivaciju i mogućnost pojedinca da pristupi, razume i koristi informacije na način koji će promovisati i održavati dobro zdravlje (3). Kognitivne veštine se tokom života menjaju i udružene sa ostalim individualnim i faktorima sredine, utiču na nivo zdravstvene pismenosti pojedinca (4–7). Ovaj problem može predstavljati izazov kreatorima zdravstvene politike, u smislu iznalaženja najboljih strategija za unapređenje zdravlja starih osoba, te je pitanje povezanosti zdravstvene pismenosti sa zdravstvenim ishodima

i mortalitetom ove populacione grupe vrlo aktuelan i značajan sa aspekta unapređenja zdravstvenih ishoda.

Cilj ovog malog preglednog rada je da opiše postojeće teorije i modele, kao i da razmotri oblasti od interesa za izučavanje povezanosti nivoa zdravstvene pismenosti sa mortalitetom i zdravstvenim statusom starih osoba, ali i da analizira postojeće preporuke koje se odnose na dalja istraživanja u ovoj oblasti.

ZDRAVSTVENA PISMENOST - TEORIJSKI KONCEPT

Jedna od prvih definicija zdravstvene pismenosti odnosila se na mogućnost čitanja, razumevanja i postupanja prema informacijama u okviru sistema zdravstvene zaštite. Ovaj kratak i sažet pristup korišćen je u studiji o pismenosti odraslih u SAD-u, koja je sprovedena u toku 1992. godine (8). Komitet Američke medicinske asocijacije za zdravstvenu pismenost, *The Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs of the American Medical Association*, odlučio se za nešto širi pogled baziran na veštinama kada je reč o zdravstvenoj pismenosti (9). Za razliku od njih, strategija

„Zdravi ljudi SAD 2010“, *US Healthy People 2010*, povezuje zdravstvenu pismenost sa promocijom zdravlja i ponašanjem osoba, te ona prevazilazi domen funkcionalnog obrazovanja (10).

Na petoj Globalnoj konferenciji o promociji zdravlja, definicija zdravstvene pismenosti je proširena, tako da obuhvata dimenzije razvoja zajednice, kao i veštine vezane za zdravlje izvan opsega promocije zdravlja. Zdravstvena pismenost se sagledava, ne samo kao lična karakteristika, već i kao ključna determinanta zdravlja populacije (11).

Međutim, definisanje zdravstvene pismenosti još uvek nije uniformno, odnosno ne postoji opšte prihvaćena definicija zdravstvene pismenosti, što predstavlja stalni izazov naučnicima da definišu, u najboljoj meri, ovu kategoriju.

Sjorensen i saradnici su dali pregled postojećih definicija zdravstvene pismenosti u cilju boljeg razumevanja i iznalaženja najadekvatnijeg modela za objašnjavanje ovog pojma. Pomenuti autori nakon pregleda postojećih definicija, definišu zdravstvenu pismenost na način da je povezuju s opštom pismenošću i uključuju znanja ljudi, njihovu motivaciju i kompetencije za pristup, razumevanje, procenjivanje i primenu informacija o zdravlju, kako bi se donosili pravi sudovi i odluke u svakodnevnom životu, uključujući one koje se odnose na zdravstvenu zaštitu, prevenciju bolesti i promociju zdravlja, a sve u cilju održavanja ili unapređenja kvaliteta života tokom životnog ciklusa (12).

Postoji više opisanih modela zdravstvene pismenosti: *Zdravstvena pismenost kao dobro*, koji karakteriše razvoj veština neophodnih za različite forme zdravstvenih akcija; *Zdravstvena pismenost kao rizik*, koji je usmeren na razvoj ličnog znanja i mogućnosti, kao i interpersonalnih i društvenih veština (13).

ZDRAVSTVENA PISMENOST STARIH

S obzirom da kognitivne funkcije tokom starenja opadaju i utiču na nivo zdravstvene pismenosti pojedinca (4–7), studije koje se bave populacijom starih opisuju zdravstvenu pismenost kao rizik, odnosno zaključuju da slabije kognitivne funkcije doprinose povećanju mortaliteta (14–17), češćem korišćenju hitnih službi (18), slabijem korišćenju preventivnih usluga (19, 20), manjem znanju o osnovnoj hroničnoj bolesti, težem upravljanju bolešću i lošijoj proceni sopstvenog zdravstvenog stanja (16,17,20–23).

Studija objavljena 2015. godine, koja je sprovedena u američkim državama Nevada, Kalifornija i Kentaki utvrdila je povezanost između nivoa zdravstvene pismenosti i zdravstvenih ishoda kod starih osoba, a kao glavni zaključak je akcentovala da intervencije usmerene ka poboljšanju zdravstvenih ishoda kod starijih osoba sa kardiovaskularnim poremećajima moraju uključiti ak-

tivnosti koje se odnose na unapređenje nivoa zdravstvene pismenosti (24). Sa druge strane studija sprovedena u Japanu dokazala je, da je visok nivo zdravstvene pismenosti starih prediktivni faktor dobrog zdravlja, odnosno da je povezan sa izostankom slabosti. Studija ističe da sveobuhvatna zdravstvena pismenost može imati važnu ulogu u održavanju dobrog zdravstvenog statusa starijih osoba u zajednici (25). Studija sprovedena u Turskoj ukazala je da zdravstvena pismenost predstavlja problematičnu kariku u sprovođenju zdravstvene zaštite starih osoba. Posebno problematične oblasti, identifikovane u ovoj studiji, odnosile su se na pitanja sprovođenja vakcinacije i preventivnih pregleda u ovoj populacionoj grupi (26).

Brojne studije ukazuju na vezu zdravstvene pismenosti i zdravstvenih ishoda. Studija koja je procenjivala povezanost niskog nivoa zdravstvene pismenosti i mortaliteta kod starih osoba utvrdila je skoro 1,5 puta veću šansu od smrtnog ishoda osobama sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti (14). Sledeća studija koja se bavila vezom mortaliteta i nivoa zdravstvene pismenosti utvrdila je značajano veći procenat umrlih ispitanika sa marginalnom i neadekvatnom zdravstvenom pismenošću u odnosu na ispitanike koji su imali adekvatan nivo zdravstvene pismenosti (15).

Američka studija sprovedena na populaciji starih ukazuje da osobe sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti imaju niže prihode i niži nivo obrazovanja, takođe samopercepcija sopstvenog zdravlja im je lošija, imaju teškoće vezane za vid i sluh, potrebna im je pomoć pri popunjavanju dokumenata, čitanju novina ili pisanju, a takođe i manje koriste zdravstvene informacije. Sve ovo doprinosi razvoju nejednakosti koje su vezane za zdravstvene ishode starih osoba (27).

Koreanska studija koja je procenjivala nivo zdravstvene pismenosti kod starijih osoba, a koja je u vezi sa funkcionalnim zdravljem, utvrdila je da ispitanici sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti češće imaju artritis i hipertenziju od ispitanika sa adekvatnim nivoom zdravstvene pismenosti, kao i da ispitanici sa niskim nivoom zdravstvene pismenosti lošije ocenjuju svoje fizičko i mentalno zdravlje od ispitanika sa adekvatnim nivoom zdravstvene pismenosti (21).

Osim zdravstvenih ishoda, autori studija su se bavili i procenom nivoa zdravstvene pismenosti kod starije populacije, koja je u vezi sa rizičnim ponašanjem. Dokazano je da u poređenju sa ispitanicima koji imaju adekvatan nivo zdravstvene pismenosti, oni sa neadekvatnim nivoom, se u većoj meri izjašnjavaju da nikada nisu pušili i da nikada nisu koristili alkoholna pića. Ispitanici sa neadekvatnim nivoom zdravstvene pismenosti češće imaju sedatorni način života. Međutim u ovoj studiji, nakon prilagođavanja, multivarijantna regresija nije pokazala značajnu povezanost nivoa zdravstvene pismenosti i rizičnog ponašanja (17).

PREPORUKE

Studije predlažu istraživanja koja će biti postavljena tako da prate pojedinca kroz životni ciklus; ističu značaj komunikacije, edukacije i jednostavnog jezika u cilju smanjenja veličine povezanosti niskog nivoa zdravstvene pismenosti i zdravstvenih ishoda; predlažu razvijanje intervencija adekvatnih za populaciju starih; ističu značaj edukacije pacijenata od strane zdravstvenih radnika (17–31).

Pitanje povezanosti socijalne podrške i nivoa zdravstvene pismenosti ostaje diskutabilno (22). Takođe kroz studije je naglašeno da se zdravstvena pismenost ne shvata samo kao veština pojedinca, već kao determinanta zdravlja (19), kao i da se u istraživanjima obrati pažnja na pridružene faktore koji mogu uticati na veličinu povezanosti zdravstvene pismenosti sa zdravstvenim ishodima (17).

Literatura

1. United Nations Department for Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2017 Highlights. UN; 2019.
2. Shetty P. Grey matter: ageing in developing countries. *The Lancet*. 2012 Apr 7;379(9823):1285-7.
3. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health promotion international*. 2000 Sep 1;15(3):259-67.
4. Murray C, Johnson W, Wolf MS, Deary IJ. The association between cognitive ability across the lifespan and health literacy in old age: The Lothian Birth Cohort 1936. *Intelligence*. 2011 Jul 1;39(4):178-87.
5. Kobayashi LC, Wardle J, Wolf MS, von Wagner C. Cognitive function and health literacy decline in a cohort of aging English adults. *Journal of general internal medicine*. 2015 Jul 1;30(7):958-64.
6. Smith SG, O'conor R, Curtis LM, Waite K, Deary IJ, Paasche-Orlow M, Wolf MS. Low health literacy predicts decline in physical function among older adults: findings from the LitCog cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2015 May 1;69(5):474-80.
7. Wilson RS, Yu L, James BD, Bennett DA, Boyle PA. Association of financial and health literacy with cognitive health in old age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2017 Mar 4;24(2):186-97.
8. Kirsch IS. Adult literacy in America: A first look at the results of the National Adult Literacy Survey. US Government Printing Office, Superintendent of Documents, Washington, DC 20402 (Stock No. 065-000-00588-3); 1993 Sep.
9. Hoc AD. Committee on Health Literacy for the American Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Health literacy: Report of the council on scientific affairs. *Jama*. 1999;281(6):552-7.
10. United States. Department of Health, Healthy People 2010 (Group). Healthy people 2010. US Department of Health and Human Services, Healthy People 2010; 2000.
11. Kickbusch IS. Health literacy: addressing the health and education divide. *Health promotion international*. 2001 Sep 1;16(3):289-97.
12. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC public health*. 2012 Dec;12(1):80.
13. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. *Social science & medicine*. 2008 Dec 1;67(12):2072-8.
14. Bostock S, Steptoe A. Association between low functional health literacy and mortality in older adults: longitudinal cohort study. *Bmj*. 2012 Mar 15;344:e1602.
15. Baker DW, Wolf MS, Feinglass J, Thompson JA, Gazmararian JA, Huang J. Health literacy and mortality among elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2007 Jul 23;167(14):1503-9.
16. Sudore RL, Yaffe K, Satterfield S, Harris TB, Mehta KM, Simonsick EM, Newman AB, Rosano C, Rooks R, Rubin SM, Ayonayon HN. Limited literacy and mortality in the elderly. *Journal of general internal medicine*. 2006 Aug 1;21(8):806-12.
17. Wolf MS, Gazmararian JA, Baker DW. Health literacy and health risk behaviors among older adults. *American journal of preventive medicine*. 2007 Jan 1;32(1):19-24.
18. Baker DW, Gazmararian JA, Sudano J, Patterson M. The association between age and health literacy among elderly persons. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2000 Nov 1;55(6):S368-74.
19. Cho YI, Lee SY, Arozullah AM, Crittenden KS. Effects of health literacy on health status and health service utilization amongst the elderly. *Social science & medicine*. 2008 Apr 1;66(8):1809-16.
20. Sudore RL, Mehta KM, Simonsick EM, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rooks RN, Rubin SM, Ayonayon HN, Yaffe K. Limited literacy in older people and disparities in health and healthcare access. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006 May;54(5):770-6.
21. Kim SH. Health literacy and functional health status in Korean older adults. *Journal of clinical nursing*. 2009 Aug;18(16):2337-43.
22. Lee SY, Arozullah AM, Cho YI, Crittenden K, Vicencio D. Health literacy, social support, and health status among older adults. *Educational gerontology*. 2009 Feb 4;35(3):191-201.
23. Bennett IM, Chen J, Soroui JS, White S. The contribution of health literacy to disparities in self-rated health status and preventive health behaviors in older adults. *The Annals of Family Medicine*. 2009 May 1;7(3):204-11.
24. Wu JR, Moser DK, DeWalt DA, Rayens MK, Dracup K. Health literacy mediates the relationship between age and health outcomes in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016 Jan;9(1):e002250.
25. Shirooka H, Nishiguchi S, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, Morino S, Nozaki Y, Hirata H, Yamaguchi M, Aoyama T. Association between comprehensive health literacy and frailty level in community-dwelling older adults: A cross-sectional study in Japan. *Geriatrics & gerontology international*. 2017 May;17(5):804-9.
26. Bozkurt H, Demirci H. Health literacy among older persons in Turkey. *The Aging Male*. 2018 Feb 10:1-6.
27. Cutilli CC, Simko LC, Colbert AM, Bennett IM. Health literacy, health disparities, and sources of health information in US older adults. *Orthopaedic Nursing*. 2018 Jan 1;37(1):54-65.
28. Scott TL, Gazmararian JA, Williams MV, Baker DW. Health literacy and preventive health care use among Medicare enrollees in a managed care organization. *Medical care*. 2002 May 1;40(5):395-404.

ZAKLJUČAK

Starije osobe u odnosu na mlađu populaciju imaju niži nivo zdravstvene pismenosti (18), te je povezanost ovog prediktora sa zdravljem strih pacijenata veoma visoka. Ovaj pregled ukazuje na opasnost da stare osobe sa nižim nivoom zdravstvene pismenosti slabije koriste preventivne usluge, takođe pregled ističe povezanost mortaliteta u ovoj populacionoj grupi sa nivoom zdravstvene pismenosti, kao i lošiju samopercepciju sopstvenog zdravlja, odnosno lošije zdravstvene ishode. Iako se u studijama navodi da je zdravstvenu pismenost potrebno posmatrati i kao determinantu zdravlja, skoro sve studije navode definiciju zdravstvene pismenosti koja je isključivo bazirana na karakteristikama i individualnim veštinama pojedinca.

PROBIOTICS AS FOOD SUPPLEMENTS

PROBIOTICI KAO DODACI U ISHRANI

Danka Đorović¹, Miloš Maksimović¹, Đorđe Radak^{2,3}

Summary

Many studies have shown that the use of probiotics acts positively on a disturbed intestinal ecosystem. Probiotics are defined as living, non-pathogenic microorganisms (usually bacteria), which confer a health benefit on the host when administered in adequate amounts. Probiotics mechanisms described so far include adhesion to the surface of intestinal epithelium, competition with pathogens for receptors and nutrients, improvement of mucosal barrier function and maintenance of intestinal integrity, promotion of innate and acquired immune response, elaboration of bactericins and modulation of cellular kinetics. Dysbiosis of endogenous microbiota can lead to compromised immune responses and manifestations of various autoimmune diseases. Even some local and systemic metabolites of probiotic have been identified to have anti-inflammatory activity and may modify autoimmune diseases. The list of diseases that can benefit from the use of probiotics is long and includes acute diarrhea, urogenital infections, allergies, lactose intolerance, cystic fibrosis, carcinoma, inflammatory bowel disease, teeth and mouth disease, etc. The aim of this paper is to summarize the latest information from the currently available scientific literature on the role of probiotics in human health and disease.

Key words: probiotics, health benefits, diarrhea, allergies, obesity

Sažetak

Mnoga istraživanja su pokazala da primena probiotika deluje pozitivno na poremećeni intestinalni ekosistem. Probiotici su definisani kao živi, nepatogeni mikroorganizmi (uglavnom bakterije), koji kada se daju u dovoljnoj količini, ostvaruju pozitivan efekat na zdravlje domaćina. Mehanizmi dejstva probiotika, opisani do sada, uključuju adheziju za površinu intestinalnog epitela, kompeticiju sa patogenima za receptorska mesta i nutrijente, poboljšanje funkcije mukozne barijere i očuvanje intestinalnog integriteta, promociju urođenog i stečenog imunog odgovora, stvaranje baktericina i modulaciju ćelijske kinetike. Disbioza endogene mikrobiote može dovesti do kompromitovanih imunih odgovora i manifestacije različitih autoimunskih bolesti. Čak su identifikovani lokalni i sistemski metaboliti probiotika koji imaju antiinflamatorno dejstvo i koji mogu da modifikuju autoimunske bolesti. Lista bolesti koje mogu imati koristi od upotrebe probiotika je duga, i uključuje akutnu dijareju, urogenitalne infekcije, alergije, intoleranciju na laktozu, cističnu fibrozu, karcinome, inflamatorne bolesti creva, oboljenja zuba i usta itd. Cilj ovog rada je da rezimira najnovije informacije, iz trenutno dostupne naučne literature, o ulozi probiotika u ljudskom zdravlju i bolesti.

Ključne reči: probiotici, zdravstvene koristi, dijareja, alergije, gojaznost

INTRODUCTION

Health benefits of bacteria have been recognized throughout history. Fermented milk was consumed in the Middle East as early as 10,000 BC, followed by populations in Egypt (as evidenced by the hieroglyphs), ancient Greece and Rome. (1) During the time of Genghis Khan in the 12th century, fermented milk was considered as source of strength and health, and Mongolian women would spray horses and riders with it to protect them in the battles. Era of probiotics started with Elie Metchnikoff, a bacteriologist and Nobel Prize winner, who correlated the longevity of the Bulgarians and their high consumption of fermented milk at the beginning of the 20th century. The species *Lactobacillus bulgaricus* was named in his honor. At the same time, a French pediatrician Henry Tissier, observed that infants presenting with diarrhea had few bifidobacteria in their stools whereas these bacteria were dominant in the stools of healthy infants.

The concept of beneficial bacteria which was forgotten during the era of antibiotics and vaccines, is again the

interest of scientists, since intestinal microbiota plays a significant role in human health and disease. Dysbiosis of the intestinal ecosystem contributes to the development of many pathological conditions. Studies have shown that the use of probiotics acts positively on a disturbed intestinal ecosystem.

Probiotics are defined as living, non-pathogenic microorganisms (usually bacteria), which confer a health benefit on the host when administered in adequate amounts. (2) Only a small number of bacteria meet this definition. Probiotics are primarily bacteria from the lactobacilli and bifidobacterium genera, however, other bacteria may also act as probiotics: *Lactococcus*, *Streptococcus* and *Enterococcus* species, some non-pathogenic strains of *Escherichia coli*, as well as certain strains of bacilli and yeasts. (3)

Nowadays, probiotic strains are applied widely due to proven health benefits in numerous randomized clinical trials. The list of diseases that can benefit from the use of probiotics is long and includes acute diarrhea,

urogenital infections, allergies, lactose intolerance, cystic fibrosis, carcinoma, inflammatory bowel disease, teeth and mouth disease, etc.

Over the years, the scientific interest in discovering, evaluating and analyzing species with probiotic properties has grown intensively. The aim of this paper is to summarize the latest information from the currently available scientific literature on the role of probiotics in human health and disease.

MECHANISMS OF THE ACTIVITY OF PROBIOTICS

Probiotics mechanisms described so far include adhesion to the surface of intestinal epithelium, competition with pathogens for receptors and nutrients, improvement of mucosal barrier function and maintenance of intestinal integrity, promotion of innate and acquired immune response, elaboration of bactericins and modulation of cellular kinetics. (4)

Adhesion of bacteria to mucosal surfaces and epithelial cells is one of the key features of probiotic action. (5) Factors affecting probiotic adhesion include large surface proteins and mucus-binding proteins possessing regions homologous with binding domains of proteins such as lectins (6) For example, the species *Lactococcus lactis* has auto-aggregation phenotype and a mucin-binding protein (MbpL) on its surface, which contributes to its adherent properties in the gut in vitro and in vivo.

The ability of probiotics to inhibit pathogen growth has been widely studied, and antimicrobial properties of probiotics have been recently described. Many probiotic species from the lactobacilli genera have shown great potential in vitro studies to inhibit certain intestinal pathogens such as *Escherichia coli* and *Salmonella spp.* (7) Several studies have discovered the ability of probiotics to secrete probiotic factors, such as bactericins, which have been shown to inhibit the adhesion and viability of known intestinal pathogens. (8) The species *Lactobacillus reuteri* forms a biofilm that produces a potent antimicrobial compound called reuterin, which has been shown to inhibit a wide spectrum of microorganisms.

Certain probiotic species have an effect on the function of the intestinal barrier too. The integrity of the intestinal barrier is influenced by changes in intestinal permeability, mucin composition and homeostasis between the production of new enterocytes and the rate of apoptosis of damaged enterocytes. Some probiotics have the potential to reduce the intestinal permeability by strengthening tight junctions between enterocytes and/or restoring the mucous layer. (4) The structural and functional properties of the mucin further affect the activity of bacterial adhesion.

Probiotics also affect cellular kinetics by acting on cell proliferation and apoptosis. The ability of certain probiotics to promote the propagation of normal cells and apoptosis of abnormal cells simultaneously, may have the potential to treat certain diseases such as cancer. (10)

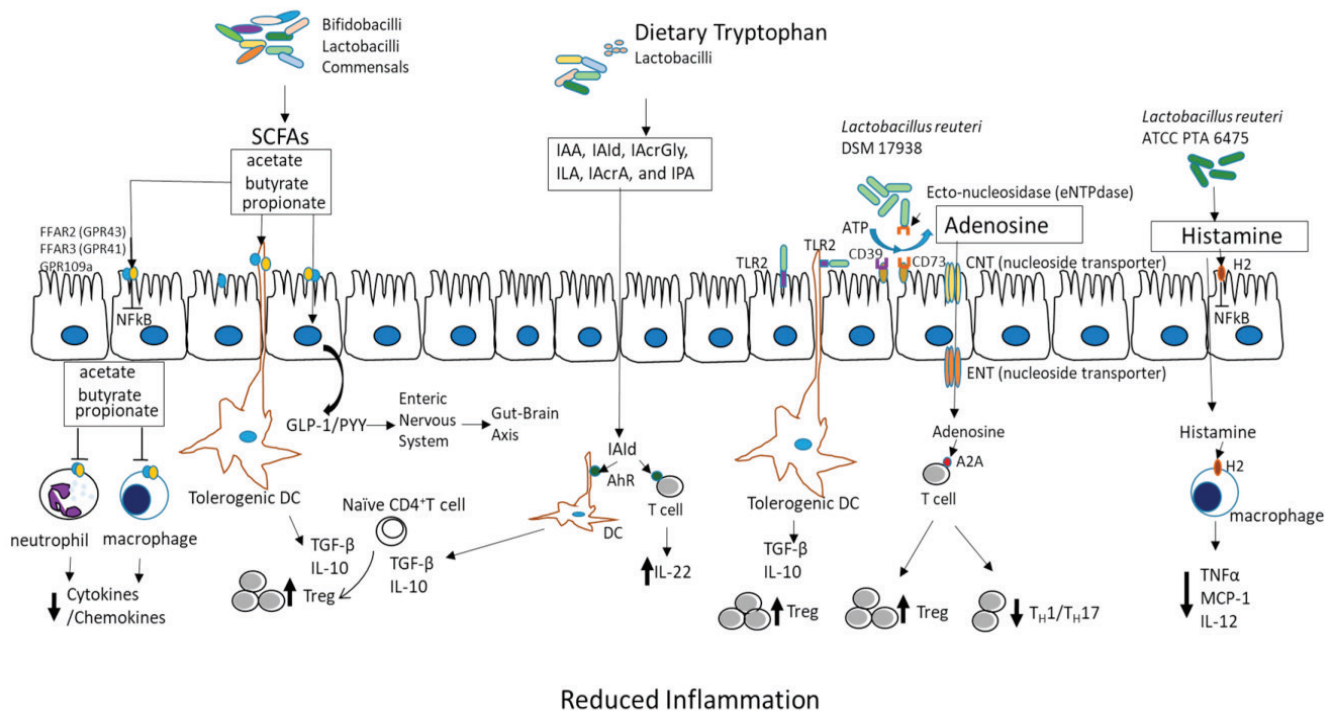
In our intestines there is about 70% of the immune system known as GALT (gut-associated lymphoid tissue). The relationship between the intestinal microbiota and the immune system of the host was extensively examined. Dysbiosis of endogenous microbiota can lead to compromised immune responses and manifestations of various autoimmune diseases. Even some local and systemic metabolites of probiotic have been identified to have anti-inflammatory activity and may modify autoimmune diseases. These mechanisms are presented in Scheme 1.

HEALTH BENEFITS OF PROBIOTICS

Among the first indications for the use of probiotics were diarrhea, inflammatory bowel disease and allergy, before the list of indications spread to other diseases.

Infectious diarrhea. One of the first recommendations for probiotics use was the treatment and /or prevention of infectious diarrhea. Numerous studies have revealed significant benefit of probiotics in acute infectious diarrhea, with a reduction in diarrhea duration and in the number of stools. (11) Three randomized controlled clinical trials involving more than 1000 children, have proved a decrease in nosocomial diarrhea caused by rotavirus, in children treated with *Lactobacillus GG* probiotic. (12) Antibiotic-associated diarrhea due to antibiotic-induced dysbiosis is also an indication for the use of probiotics. The most common cause of this diarrhea is *Clostridium difficile* whose spores are often resistant to antibiotics. The results of one meta-analyze showed the efficacy of probiotics in the prevention of *C. difficile* diarrhea, but not the reduction of its incidence. (13)

Inflammatory bowel disease. In addition to genetics, epigenetics and immune responses of the host, many authors suggest the intestinal microbiota to be one of the causes of inflammatory bowel disease (IBD) too. This possible association led to an increased interest in probiotics use in patients with IBD. The results of many studies have demonstrated the inefficiency of probiotics in patients with Crohn's disease. (14,15) On the other hand, it has been found that some probiotics are effective in ulcerative colitis, leading to induction of remission or its prolonged duration. (16) In 2017, Derwa et al. showed that the probiotic VSL # 3 (containing lactobacilli, bifidobacilli, and *Streptococcus thermophilus*) can be as effective as 5-ASAs in preventing relapse of UC. (17)



Shema 1. Critical metabolites produced by probiotics which have anti-inflammatory functions. Abbreviations. SCFAs: short-chain fatty acids; FFARs: free fatty acid receptors; GPRs: G-binding protein receptors; NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; GLP-1/PYY: glucagon-like protein-1; PYY: peptide tyrosine tyrosine; CNS: central nervous system; AhR: aryl hydrocarbon receptor; TH1 and TH17: T helper cells; H2: histamine receptor 2; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; IL-12: interleukin-12 (illustration by Yuying Liu)

Allergies. The probiotic efficacy for prevention of some allergic diseases, most frequently in high risk families, was of interest to many researchers. (18) The influence of *Lactobacillus GG* probiotics in patients with atopic dermatitis was investigated most extensively. One study showed a 50% reduction in the frequency of atopic dermatitis in children during the first two years, whose mothers took *Lactobacillus GG* capsules 2-4 weeks before and 6 months after delivery date, compared to placebo. (19) The evidence for use of probiotics as a preventative or therapeutic agent for respiratory allergies appears low. Although earlier studies have shown that *Lactobacillus GG* probiotic led to suppression of hyper-reactivity of respiratory tract to methacholine and inhibition of inflammatory cell infiltration, in later studies these results could not be reproduced under similar circumstances, so current evidence does not support the use of probiotic in prevention of asthma. Furthermore, there is no strong evidence currently that probiotics influence the development of allergic rhinitis (20), as some studies indicated even increased prevalence of allergic rhino-conjunctivitis in those using probiotics perinatal and in early childhood. (21)

Obesity and diabetes mellitus type 2. The authors of some studies have reported relationship between microbiota and obesity, (22), as well as one with type 2 diabetes. (23) One of the explanations is the colic fermentation of food not digested by microbiota in the small bowel, which induced the production of metabolites such as short-chain fatty acids which are further ab-

sorbed, thus allowing recovering energy. (24,25) So far, the authors of interventional studies have not proved any beneficial effect of probiotics on BMI. However, Qin et al. in their study have revealed that faecal metagenomic markers differentiated obese from non obese patients more easily than markers of the human genome, (23) and further investigations on modification of intestinal microbiota in the treatment of these diseases are necessary.

The authors of some studies have indicated the contribution of probiotics in the prevention of upper respiratory tract infections (26), the treatment of *Helicobacter pylori* infection (27), the prevention of dental caries (28), the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (29), in treatment of infant colic in neonates (30), as well as in many other indications, but with currently insufficiently solid evidence for their use.

CONCLUSION

It is currently acknowledged that the gut microbiota interacts with human health and that its modulation by probiotics is an interesting way to prevent some diseases. But the effectiveness has not been proven in too many indications, limiting the current recommendations for probiotic use. But, the rational and the encouraging results reported in some studies support further research on probiotics.

References

- McFarland LV. From yaks to yogurt: The history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:S85–S90.
- Reid G. The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr Pharm Des.* 2005; 11:11–16.
- Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009; 44:26–46.
- Howarth GS. Probiotic-derived factors: Probiotaceuticals? *J Nutr.* 2010; 140:229–230.
- Lukic J, Strahinic I, Jovcic B, Filipic B, Topisirovic L, Kojic M, Begovic J. Different roles of lactococcal aggregation factor and mucin binding protein in adhesion to gastrointestinal mucosa. *Appl Environ Microbiol.* 2012; doi:10.1128/AEM.02141-02112.
- Van Tassell ML, Miller MJ. Lactobacillus adhesion to mucus. *Nutrients.* 2011; 3:613–636.
- Bujnakova D, Kmet V. Functional properties of Lactobacillus strains isolated from dairy products. *Folia Microbiol. (Praha)* 2012; 57:263–267.
- Howarth GS. Probiotic-derived factors: Probiotaceuticals? *J Nutr.* 2010; 140:229–230.
- Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol.* 2009; 9:35.
- Howarth GS, Wang H. Role of Endogenous Microbiota, Probiotics and Their Biological Products in Human Health. *Nutrients.* 2013; 5:58–81.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD003048.
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of health-care-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:1079–87.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD006095.
- Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006634
- Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:2524–31.
- Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20:21–35.
- Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46:389–400.
- Waligora-Dupriet AJ, Butel MJ. Microbiota and allergy: from dysbiosis to probiotics. In: Pereira C, editor. *Allergic diseases—highlights in the clinic, mechanisms and treatment.* Rijeka: Intech; 2012. p. 413–34.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357:1076–9.
- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015; 70:1356–1371.
- Cuello-García C, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136:952–961.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444:1027–31.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490:55–60.
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013; 34:39–58.
- Sanz Y, Rastmanesh R, Agostonic C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res.* 2013; 69:144–55.
- Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD006895.
- Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A, Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32:1069–79.
- Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001; 35:412–20.
- Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, CD005496.
- Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141, e20171811.

INDEKS AUTORA

Aleksandra Jović Vraneš 28

Blažo Nikolić 7

Danka Djorović 14, 31

Djordje Radak 3, 14

Esma R. Isenović 1

Jasna Jančić 7

Jelena Brcanski 28

Jelena Drulović 7

Julijana Stanimirović 1

Marija Duganovska 23

Marija Mostarica Stojković 7

Milan Obradović 1

Miloš Maksimović 14, 31

Šarlota Mesaroš 7

Sofija Dušović 18

Tatjana Pekmezović 7

Zoran Gluvić 1

UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA

„Medicinska istraživanja“ je naučni časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Izlazi kao sveska tri puta godišnje. U sveskama se štampaju originalni radovi i opšti pregledi, po pozivu Redakcije i originalni radovi koji su prethodno referisani na redovnim godišnjim simpozijumima Medicinskog fakulteta „Stremljenja i novine u medicini“ u okviru Dana škole, a koje odabere Uređivački odbor.

Budući da prvenstveno odražavaju naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih saradnika i drugih naučnih radnika „Medicinska istraživanja“ štampa eksperimentalne radove fundamentalnih naučnih disciplina medicine i biologije, kao i radove kliničke i preventivne medicine.

Za recenziranje radova Uređivački odbor angažuje kompetentne recenzente (koji su anonimni). Časopis ima svoj Izdavački savet i odgovoran je Veću za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Uređivački odbor prima samo one radove koji do sada nisu objavljeni i zadržava pravo određivanja redosleda njihovog štampanja. Redosled kojim se radovi objavljuju ne odražava naučnu vrednost rada.

Rad treba da bude uredno pisan u nekom od tekst procesora (Word for Windows, Word Perfect for Windows i sl.). Margine treba da budu 2 cm (gornja i donja) odnosno 2,5 (leva i desna), dok je format papira A4. Prored između redova treba da bude uobičajen (single-spaced). Predaje se original rada, koji ne treba da pređe 10 stranica (odnosno 36000 slovnih mesta).

Rad mora da bude stilski doteran i pisan ili na engleskom ili na srpskom književnom jeziku, u duhu pravopisa i uz upotrebu pravilnih medicinskih termina. Treba izbegavati upotrebu stranih reči i skraćenića. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

Uvodni deo treba da sadrži ukratko izložene samo najvažnije istorijske podatke. Iz rada treba izostaviti opšte poznate činjenice, izneti samo one podatke koji su od bitnog značaja, a najveći deo rada treba posvetiti ličnim zapažanjima i zaključcima.

Rad treba da ima sažetak (summary) na engleskom jeziku, ako je pisan na srpskom jeziku. Sažetak treba

da sadrži naslov, cilj rada (1-2 rečenice), bitne elemente metodologije, koncizno iznete rezultate sa detaljima iz kojih proizilazi zaključak.

Radovi pisani na engleskom jeziku treba da imaju sažetak na srpskom jeziku.

U vrhu rada treba ispisati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10). Na posebnoj listi na kraju rada treba ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti prezime i početno slovo imena autora, skraćeni (internacionalni) naziv časopisa, godinu, godište ili volumen - broj sveske i stranu (od - do).

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu „skenirane“ (scanned) i piložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poledini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnoj listi treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na CD-u.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK
Akademik Đorđe Radak

INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, „Aims and Innovations in Medicine“, organized for Day of the School.

Due to the fact that Medical Investigations mainly reflect scientific activity of the members of the School of Medicine and of a great number of their associates and other scientists the journal publishes articles on experimental work in fundamental scientific disciplines of medicine and biology, as well as the articles pertaining to clinical and preventive medicine.

Since all articles have to be reviewed, the Editorial Board engages competent reviewers who have to remain anonymous. The journal has its Publishing Council obliged to answer for its work to the Council for Scientific Research Activity of the School of Medicine, University of Belgrade.

The Editorial Board will only accept the articles that have not been published previously and retain the right to determine when they will be published. The order in which they are published has no reference as to the scientific value of the article.

The article should not have more than 10 pages (about 36 000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word for Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2 cm (upper and lower), 2.5 (left and right) on paper size A4. Please use single-spacing when typing.

The article has to be written in the accepted style either in Standard English or Standard Serbian and correct medical terms should be used. Authors should avoid the use of foreign words and abbreviations. Names mentioned in the text have to be written in original.

Introductory part should contain only the most important historical data. The article should not contain the well-known facts; only those data, which are of the essential importance, and the main part of the article, should be devoted to personal observations and conclusions.

The article should have a summary in English, if written in Serbian. The summary should contain the title, the aim of the article (1 or 2 sentences) and basic elements of methodology, concisely presented results with details from which the conclusion is drawn.

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, if any (without academic or other titles).

The text of the article (especially citations and names of authors) should be connected to the references by corresponding superscript numerals (10).

On a separate page, at the end of the article please write references in original language and in the alphabetical order.

The data on books and monographs should contain: surname and initial letter of the author's name, the title of the book, edition, editor, the place and year of publishing.

If an original source has not been used then in reference the original work should be cited.

Data on articles from journals and collections should have: surname, and the initial letter of the author's name, abbreviated (international) title of the journal, year, volume number, issue number and page (from -to).

The authors should try to show more data on graphs, curves (done in black ink) and tables (typed). Photos (on glossy paper and drawings on drawing paper) should be clear and suitable for the cliches to be made and the tables easy to scan. Their number should be reasonable. On the back of photos there should be written surname and name of the author, the title of the article and their ordinal numeral. The space for the photo, drawing or table should be marked in the text (however do not leave empty spaces), and on a separate page there should be given texts that precede or follow the original text, in Serbian and in English.

Please send the article both printed on paper and on a CD.

Each article or letter should have exact address of the author (home and institution address with telephone numbers), as well as the e-mail address.

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Academician Đorđe Radak

- Glavni i odgovorni urednik:** Akademik ĐORĐE RADAČ
- Sekretar - Secretary:** Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ
- Sekretar redakcije:** Dr sc. VIKTORIJA POPOVIĆ
- Tehnički urednik:** RADEVIĆ VLADIMIR
- Lektor za srpski jezik:** NATAŠA MICIĆ
- Lektor za engleski jezik:** Doc. dr DANKA SINADINOVIĆ
- Izdavač i vlasnik:** MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU
- Uredništvo i administracija:** 11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 311
- Realizacija:** PLANETAPRINT, BEOGRAD
- Tiraž:** 300 primeraka