



Medicinska istraživanja

Uređivački odbor - Editorial board

glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Prof. dr Đorđe Radak, dopisni 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
Doc. dr Petar Otašević
Doc. dr Vojislav Parezanović

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, Nederland
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

tehnički sekretar

Mr Viktorija Joksimović

SADRŽAJ

U CENTRU EPILEPSIJE: POVODOM PROSLAVE 90-GODIŠNJICE NEUROLOŠKE KLINIKE U BEOGRADU	4
IN THE CENTER OF EPILEPSY: ON THE OCCASION OF THE 90TH ANNIVERSARY OF NEUROLOGY CLINIC IN BELGRADE	4
Uvod	5
Konceptualni pristup fokalnoj farmakorezistentnoj epilepsiji	5
Lokalizacioni značaj moždane (dis)funkcije	5
Primena EEG-a u cilju detekcije hirurških kandidata	6
U potrazi za lezijom	7
Multidisciplinarni pristup	9
Centar za epilepsije i savremena epileptohirurgija	10
Umesto zaključka	11
MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ISPITIVANJU I LEČENJU DISPNEJE - PANIČNI POREMEĆAJ I DISPNEJA	13
A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO EXAMING AND TREATING PANIC DISORDER AND DYSPNEA	13
Uvod	14
Komorbiditet paničnog poremećaja i respiratornih bolesti	14
Etiološka povezanost respiratorne (dis)funkcije i napada panike	15
Preklapanje simptoma i problem dijagnostike	15
Terapija pacijenata sa paničnim poremećajem	16
ZNAČAJ GENETSKIH ČINILACA U NASTANKU I TOKU PLUĆNIH BOLESTI	17
GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF PULMONARY DISEASES	17
Uvod	18
Karcinom pluća	18
Hronična opstruktivna bolest pluća	19
Fenotipovi HOBP	19
Genetski aspekt HOBP	19
Bronhijalna astma	20
Cistična fibroza	21
Arterijska plućna hipertenzija	21
Retke bolesti pluća	21
Perspektiva i značaj budućih istraživanja	22
Zaključak	22
METABOLIČKI SINDROM I KOMBINOVANA VISOKO AKTIVNA ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA	24
METABOLIC SYNDROME AND COMBINED HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY	24
Uvod	25
Sindrom lipodistrofije	25
Dislipidemije	27
Insulinska rezistencija/dijabetes melitus tip 2	29
Kardiovaskularni rizik	30
Zaključak	30
PERIOPERATIVNA DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA NAKON HIRURŠKOG LEČENJA ANEURIZMATSKE BOLESTI TRBUŠNE AORTE - PRIKAZ BOLESNIKA	32
PERIOPERATIVE DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION FOLLOWING THE SURGERY OF ABDOMINAL AORTA ANEURYSMAL DISEASE	32
Uvod	33
Prikaz bolesnika	33
Diskusija	35
Zaključak	35
ULOGA LEPTINA U REGULACIJI NEURONSKE AKTIVNOSTI POVEZANE SA KONTROLOM ISHRANE	36
THE ROLE OF LEPTIN IN REGULATION OF NEURONAL ACTIVITY ASSOCIATED WITH CONTROL OF FOOD INTAKE	36
Uvod	37
Regioni mozga uključeni u regulaciju ishrane	37
Leptin	38

ULOGA OREKSINA/HIPOKRETINA U REGULACIJI CIKLUSA BUDNOST – SPAVANJE	42
THE ROLE OF OREXIN/HYPOCRETIN IN REGULATING THE SLEEP – WAKE CYCLE	42
Uvod.....	43
Oreksini i oreksinski receptori	43
Uloga oreksina i oreksinergičkih neurona u regulaciji ciklusa spavanja – budnost.....	44
Narkolepsija.....	46
Zaključak.....	47
SAVREMENI PRISTUP GERIJATRIJSKOM PACIJENTU – POLA VEKA GERIJATRIJSKE MEDICINE U SRBIJI	48
A MODERN APPROACH TO A GERIATRIC PATIENT – HALF A CENTURY OF GERIATRIC MEDICINE IN SERBIA	48
Pola veka gerijatrijske medicine u Srbiji.....	49
Promena ćelija u procesu starenja	49
Savremeni pristup lečenju najčešćih bolesti starijih pacijenata	49
Zaključak.....	50
THE ROLE OF THE CAROTID DATABASE IN PROSPECTIVE SURVEY OF PATIENTS WITH CAROTID ATHEROSCLEROSIS UNSUITABLE FOR SURGICAL OR ENDOVASCULAR TREATMENT	51
ULOGA POSTOJANJA BAZE PODATAKA U ISTRAŽIVANJU PACIJENATA OBOLELIH OD KAROTIDNE ATEROSKLEROZE NA KOJE SE NE MOŽE PRIMENITI HIRURŠKO I ENDOVASKULARNO LEČENJE	51
Carotid atherosclerosis treatment	52
Randomized Controlled Trials (RCT) for carotid atherosclerosis –The role of Carotid Database (CDB)	52
Conclusion and perspectives.....	53

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

U centru epilepsije: povodom proslave 90-godišnjice neurološke klinike u Beogradu

In the center of epilepsy: on the occasion of the 90th anniversary of neurology clinic in Belgrade

Nikola Vojvodić^{1,2}

Sažetak

Najvažniji i najjednostavniji vid lečenja epilepsije jeste primena antiepileptičkih lekova, sa ciljem da se spreče recidivi epileptičkih napada bez provociranja značajnih neželjenih efekata. Nažalost, kod od oko 20-30% bolesnika antiepileptičkim lekovima se ne postiže kontrola napada, tj. epilepsija je farmakorezistentna. Kod jednog broja bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom resektivna hirurgija mozga predstavlja optimalan način lečenja. Iskustvo našeg i drugih epileptoloških centara ukazuje na to da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika, efikasna i sigurna metoda lečenja farmakorezistentne epilepsije, naročito epilepsije temporalnog režnja.

Hirurško lečenje farmakorezistente fokalne epilepsije dovodi do pune kontrole napada kod oko 2/3 operisanih bolesnika. Kako bi uspeh operativnog lečenja bio potpun neophodno je resektivnom hirurškom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono područje (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptičkih napada. Taj deo mozga (moždane kore) se naziva epileptogena zona i potrebno ga je ukoniti uz maksimalnu poštedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku važnu funkciju („elokventni“ korteks). Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se danas primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije (video-EEG telemetrija, nuklearna magnetna rezonanca, neuropsihološko testiranje, funkcionalna neuroradiologija), omogućavaju preciznu lokalizaciju epileptogene zone kod većine bolesnika.

Ključne reči: lečenje epilepsije, prehirurška evaluacija, hirurgija epilepsije

Summary

The most important and simplest form of epilepsy treatment is the application of antiepileptic drugs. Its goal is to prevent the recurrence of epileptic attacks without provoking significant side effects. Unfortunately, in about 20-30% of patients antiepileptic drugs does not achieve seizure control. In a number of patients with pharmacoresistant focal epilepsy resective brain surgery is the optimal treatment method. Our experience as well as of the other epilepsy centers indicates that appropriate methods of preoperative evaluation and advanced techniques in epilepsy surgery are effective and safe methods of treatment resistant epilepsy, particularly temporal lobe epilepsy.

Surgical treatment of pharmacoresistant focal epilepsy leads to full control of seizures in about 2/3 of the operated patients. In order to achieve the complete surgical success, it is necessary to remove or disconnect that area or part of the brain, which is responsible for the initiation of epileptic seizures. That part of the brain (i.e. cerebral cortex) is called the epileptogenic zone and should be removed with the maximum refrain from those parts of the brain responsible for an important function (i.e. "eloquent" cortex). Different modalities of diagnostic tests that are now used as part of presurgical evaluation (video-EEG telemetry, magnetic resonance imaging, neuropsychological testing, functional neuroradiology), allow the precise localization of the epileptogenic zone in majority of patients.

Key words: epilepsy treatment, presurgical evaluation, epilepsy surgery

Uvod

Epilepsija predstavlja jedno od najčećih neuroloških oboljenja. Prevalencija aktivne epilepsije (ućestalost aktivnih slućajeva unutar jedne populacije u jednom trenutku) iznosi 5–10 na 1000 osoba (0,5–1%), dok je 3–5% opće populacije imalo jedan ili više epileptićkih napada tokom života [1]. Približno 50% svih pacijenata sa epilepsijom ima napade sa fokalnim (parcijalnim) poćetkom, što znaći da prvi klinićki i EEG znaci ukazuju na inicijalnu zahvaćenost ogranićenog dela jedne moćdane hemisfere. Svest tokom fokalnog napada moće biti oćuvana (prosti parcijalni napadi) ili narućena (kompleksni parcijalni napadi), a moguća je i progresija do generalizovanog motornog napada [2]. Jedna opservaciona epidemioloćka studija je pokazala da 62% bolesnika starijih od 16 god.

ima lokalizaciono zavisnu epilepsiju sa fokalnim epileptićkim napadima. Meću njima, najćeći epileptićni sindrom predstavlja epilepsija temporalnog reņnja (*temporalna epilepsija, TE*), koja se dijagnostikuje kod 2/3 (66%) svih bolesnika sa lokalizaciono zavisnom epilepsijom [3]. Drugim rećima, 60–70% svih fokalnih epileptićkih napada vodi poreklo iz temporalnog reņnja.

Veliki, kako medicinski tako i socijalno-ekonomski problem koji nosi TE, nije posledica samo toga da 2/3 odraslih bolesnika sa fokalnom epilepsijom ima upravo ovaj lobarni epileptićni sindrom, već i ćinjenice da je kod svega 20% ovih bolesnika postignuta zadovoljavajuća kontrola napada primenom antiepileptićkih lekova [3]. Zdravstvena onesposo-

bljenost, pogotovu meću mlaćom odraslom populacijom, kao i ekonomsko opterećenje zdravstvenih fondova koje nameće TE, danas se moće izjednaćiti sa karcinomom dojke meću ženama, odnosno karcinomom pluća meću mućkarcima [4]. S druge strane, nove neuroradioloćke tehnike u identifikovanju moćdanih lezija, kao i razvoj operativnih tehnika, omogućili su da TE danas predstavlja najćeće hirurćki lećenu epilepsiju. S obzirom na veliku efikasnost, realne dugoroćne ućtede na raćun pune kontrole epilepsije i dostupnost tehnologije i edukovanih kadrova, Svetska zdravstvena organizacija je uvrćtila operaciju epilepsije u esencijalne metode lećenja koje preporućuje kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama [5].

Konceptualni pristup fokalnoj farmakorezistentnoj epilepsiji

Hirurćkim lećenjem farmakorezistentne epilepsije postiće se puna kontrola napada kod oko 60–80% operisanih bolesnika, uz znaćajno poboljšanje kvaliteta ųi vota i smanjenje rizika od iznenadne smrti u poređenju sa neoperisanim bolesnicima [6]. Kako bi uspeh operativnog lećenja bio potpun, neophodno je resektivnom hirurćkom tehnikom ukloniti (ili diskonektovati) ono podrućje (ili deo mozga) koje je odgovorno za inicijaciju epileptićkih napada. Taj deo mozga (moćdane kore) se naziva *epileptogena zona* i potrebno ga je ukoniti uz maksimalnu poćtedu onih delova mozga koji su odgovorni za neku vaćnu funkciju („elokventni“ korteks) [7]. Naćalost, danas ne

postoji dijagnostićki metod kojim je moguće direktno izmeriti velićinu ćitave epileptogene zone (EZ). Razlog za to leći u ćinenici da nije moguće unapred iskljućiti postojanje potencijalne (sekundarne) epileptogene zone koja bi postala aktivna i klinićki manifestna tek postoperativno, tj. posle uklanjanja primarne epileptogene zone. Na taj naćin, kada preoperativno govorimo o EZ, mi zapravo govorimo o *teorijskom konceptu* i tek ukoliko bolesnik posle operacije nema više epileptićeke napade zakljućujemo da je resekcijom uklonjena i epileptogena zona [8].

Koncept epileptogene zone na kome se bazira moderna hirurgija epilepsi-

je rezultat je multidisciplinarnog pristupa razlićitih neuronauka. Do toga se doćlo mukotrpnim istraćivanjima u cilju razumevanja etiologije epilepsije i lokalizovanja moćdanih funkcija. Tako je celokupa istorija hirurćkog lećenja epilepsije proćla kroz razvoj tri osnovna konceptualna pristupa bolesniku sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom koja su se manje više preplitala tokom poslednjih nekoliko decenija: **i**) lokalizacija moćdane (dis)funkcije na osnovu semiologije napada; **ii**) upotreba elektroencefalografije u cilju selekcije dobrih kandidata za hirurćko lećenje; **iii**) primena adekvatnih tehnika NMR snimanja i protokola radi otkrivanja epileptogene lezije [9].

Lokalizacioni znaćaj moćdane (dis)funkcije

Malo je poznato da je francuski lekar Louis F. Bravais joć 1827. god. u svojoj doktorskoj tezi opisao seriju bolesnika sa unilateralnim epileptićnim fenomenima, ukljućujući i postiktalnu hemiparezu, oznaćivši

ih terminom „hemiplegićna epilepsija“ [10]. Ćetiri godine kasnije u Londonu je Richard Bright opisao dva pacijenta sa unilateralnim konvulzivnim napadima. Bright istiće da je epileptićki napad „praćen privrem-

nom paralizom“, bez navoćenja koji deo tela je oduzet [11]. Tek je Robert Bentley Todd 1849. god. u svojim *Lumleian* lekcijama istakao jasnu vezu jednostrane moćdane patologije sa kontralateralnim konvulzijama. Todd

takođe opisuje i privremenu paralizu posle epileptičkog napada, i to onog dela tela koji je bio zahvaćen konvulzijama (*Todd-ova paraliza*) [12].

U to vreme, britanski filozof Herbert Spencer snažno je podržavao stav da su funkcije u ljudskom mozgu strogo lokalizovane: „Lokalizacija funkcije je zakon svih organizacija: razdvajanje dužnosti je univerzalno pravilo koje ide uz odvojenost strukture i bilo bi divno kada bi izuzetak postojao u moždanim hemisferama” [13]. Spencer-ov rad imao je veliki uticaj na H.J. Jacksona, opšteprihvaćenog oca moderne epileptologije. Jackson je pažljivo uočavao kliničke manifestacije napada i korelisao ih sa anatomskim lokalizacijama specifičnih lezija u mozgu, identifikovanih postmortem [14]. Istovremeno, tesno je sarađivao sa Davidom Ferrier-om koji je izvodio istraživanja sa električnom stimulacijom moždane kore kod nekoliko životinjskih vrsta [15].

Bazirajući svoj pristup na Jacksonovim kliničkim opservacijama, škotski neurohirurg William Macewen je 1879 god. izveo prvu resekciju „nevidljive” moždane lezije u cilju lečenja fokalnih motornih napada. Pacijent je bio izlečen posle uklanjanja frontalnog meningeoma [16]. Nekoliko godina kasnije (1884) slučaj Henderson je imao veliki uticaj na dalji razvoj hirurškog lečenja epilepsije. Radilo se o 25-godišnjem farmeru iz Škotske sa trogodišnjim trajanjem epileptičkih napada u vidu klonizama leve polovine lica, jezika i leve šake. Poslednjih šest meseci imao je skoro svakodnevne napade sa sekundarnom generalizacijom i izraženu slabost čitave leve polovine tela, zbog čega je bio prinuđen da napusti posao. Primljen je u Regent Park bolnicu u Londonu 03.11.1884. godine. Na osnovu kliničke slike dr Alexander H. Bennett zaključio je da se uzrok epilepsije nalazi u srednjoj trećini desne Rolandičke fisure. Na

osnovu toga, dr Rickman Godlee je 25.11.1884. godine operisao pacijenta, izvadivši mu gliom iz navedene regije. Postoperativno, pacijent je bio bez napada i sa minimalnom hemiparezom, ali je nažalost umro mesec dana kasnije od komplikacija infekcije rane [17]. Dve godine kasnije, Victor Horsley operisao je tri bolesnika sa epilepsijom i to se smatra začetkom moderne ere epileptohirurgije [18]. Horsley je u to vreme tesno sarađivao sa Jackson-om i Ferrier-om koji su bili prisutni u operacionoj sali prilikom ovih operacija. Na taj način ove operacije predstavljaju prvi multidisciplinarni pristup u hirurškom lečenju epilepsije u vidu tima sastavljenog od neurohirurga, neurologa i neurofiziologa koji postoji sve do današnjih dana.

Primena EEG-a u cilju detekcije hirurških kanidata

Richard Caton, fiziolog iz Liverpoola, prvi je registrovao električnu aktivnost mozga kod životinja [19], ali je Hans Berger prvi registrovao EEG kod ljudi. On je 1929. objavio rezultate svog petogodišnjeg istraživanja koje je imalo relativno mali odjek pošto je radio sam i u relativno izolovanom okruženju [20].

Ekspanziji elektroencefalografije doprineli su svojim pionirskim radom Frederick i Erna Gibbs, zajedno sa William Lennox-om. Oni su 1938. god. opisali tri različita iktalna epilepiformna obrasca pomoću koji su razlikovali sledeće iktalne manifestacije: grand mal, petit mal i psihomotorni napad [21]. Polazeći od Gibbs-ovog opisa prednjeg temporalnog fokusa kod bolesnika sa takozvanim psihomotornim napadima [22], Pervical Bailey, neurohirurg iz Čikaga, vršio je hirurške resekcije temporalnog režnja sa dobrim terapijskim ishodom. Gibbs i Bailey su rezultate svojih ispitivanja na 25 bolesnika publikovali

1951. god. i to se danas smatra zvanično prvom serijom hirurški lečenih bolesnika sa TE, isključivo na temeljima skalp EEG nalaza [23]. Otprilike u isto vreme u Neurološkom institutu u Montrealu, Herbert Jasper je primenom intraoperativne elektrokortikografije (ECoG), zaključio da iktalne manifestacije psihomotornih napada vode poreklo iz temporalnog režnja. On je svoja prva zapažanja na ovu temu napisao u jednom poglavlju knjige Wildera Penfielda i Ericksona još 1941. god. [24].

Tokom 50-ih godina u Parizu su Jean Talairach i Jean Bancaud razvili tehniku implantacije dubokih elektroda u mozak obolelih od epilepsije temporalnog režnja, upotrebom stereotaksičnog atlasa (takozvani *stereo EEG*) [25]. Pošto je francuski zakon u to vreme dozvoljavao da se bolesnici snimaju svega nekoliko sati, Talairach i Bancaud su lokalizaciju fokusa bazirali na interiktalnom EEG nalazu i rezultatima električne sti-

mulacije [26]. Konačno, tokom 70-ih godina prošlog veka, Paul Crandall je u Los Angelesu prvi registrovao spontane epileptičke napade sa dubokim elektrodama, primenom dugotrajnog telemetrijskog video-EEG snimanja. Plasirajući duboke elektrode u hipokampuse, Crandall je pokazao da zaista najveći broj napada kod bolesnika sa TE počinje u mezijalnim strukturama temporalnog režnja [27]. Istovremeno, ovo je prva primena moderne tehnologije kakva je video-EEG telemetrija u cilju lokalizacije fokusa kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom temporalnog režnja [28].

Danas je primena video-EEG telemetrije kod mnogih bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom od prvorazrednog značaja za postavljanje tačne dijagnoze epileptičnog sindroma. Prednost video-EEG monitoringa u odnosu na standardno EEG snimanje ogleda se u sledećem: **i)** veća vremenska rezolucija

(kontinuirano snimanje daje veću verovatnoću da će se registrovati paroksizmalne abnormalnosti); **ii**) kombinovano snimanje u budnosti i spavanju; **iii**) ukidanje AE lekova i veća mogućnost pojave napada (registrovanje elektrokliničkih karakteristika napada, veća učestalost interiktalnih EEG nalaza); **iv**) korišćenje dodatnih elektroda i invazivnih EEG tehnika (veća prostorna rezolucija) [29]. Primena video-EEG telemetrije sem lokalizacije fokusa (važno za dijagnozu epileptičnog sindroma i prehiruršku evaluaciju) omogućava i registrovanje epileptičkih napada koji ranije nisu bili prepoznati. Na prvom mestu, radi se o supkliničkim napadima koji se karakterišu suptilnim ili neuobičajenim biheviornalnim manifestacijama, kao i napadima koji se manifestuju negativnim simptomima (afazija, motorno usporenje, nepomično zurenje).

Danas je primena video-EEG telemetrije kod mnogih bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom od prvorazrednog značaja za postavljanje tačne dijagnoze epileptičnog sindroma. Prednost video-EEG monitoringa u odnosu na standardno EEG snimanje ogleda se u sledećem: **i**) veća vremenska rezolucija (kontinuirano snimanje daje veću verovatnoću da će se registrovati paroksizmalne abnormalnosti); **ii**) kombinovano snimanje u budnosti i spavanju; **iii**) ukidanje AE lekova i veća mogućnost pojave napada (registrovanje elektrokliničkih karakteristika napada, veća učestalost interiktalnih EEG nalaza); **iv**) korišćenje dodatnih elektroda i invazivnih EEG tehnika (veća prostorna rezolucija) [29]. Primena video-EEG telemetrije sem lokalizacije fokusa (važno za dijagnozu epileptičnog sindroma i prehiruršku evaluaciju) omogućava

i registrovanje epileptičkih napada koji ranije nisu bili prepoznati. Na prvom mestu, radi se o supkliničkim napadima koji se karakterišu suptilnim ili neuobičajenim biheviornalnim manifestacijama, kao i napadima koji se manifestuju negativnim simptomima (afazija, motorno usporenje, nepomično zurenje). Ovo je značajno radi procene učestalosti javljanja epileptičkih napada, korigovanja AE terapije (izbor leka, pojedinačna i dnevna doza, režim uzimanja), procene efekta medikamentnog lečenja i identifikovanja mogućih precipitirajućih faktora [29, 30].

U potrazi za lezijom

Savremeni koncept epileptogene lezije vodi poreklo iz prvog istorijskog opisa skleroze Amonovog roga, koji su 1825. god. u Parizu dali C. Bouchet i Jean-Baptiste Cazauvieilh. U prikazu postmortem nalaza kod bolesnika sa napadima u vidu „mentalne izmenjenosti“, oni su istakli otvrdnuće mezijalnih struktura mozga i gubitak nervnih ćelija unutar hipokampusa [31]. Polazeći od ovih nalaza, Wilhelm Sommer je 1880. god. dao sopstvena zapažanja o gubitku neurona u delu hipokampusa danas poznatom kao CA1 sektor [32]. Dalji detaljan opis hipokampalne patologije dao je E. Bratz 1899. god. ističući da se radi o posledici, a ne uzroku epileptičkih napada [33]. Interesantno, Gowers, koji je u to vreme imao veliki uticaj na neurološku zajednicu u Engleskoj, zastupao je stav da hipokampus nema nikakve veze sa epileptičkim napadima [34]. Zato je većina neurologa i neurohirurga smatrala da su patološke promene u mezijalnim temporalnim strukturama pre po-

sledica nego uzrok epilepsije. Tako je bilo sve do sredine 50-ih godina XX veka i pojave uticajnog rada Cavanagh-a i Meyer-a [35]. Naime, u to vreme je u Londonu Murray Falconer razvio tehniku *en bloc* temporalne lobektomije, što je omogućilo detaljna patohistološka istraživanja [36]. Cavanagh i Meyer su tada, na uzorku dobijenom operacijom 40 bolesnika, pokazali da su hipokampalna skleroza (48%) i indolentni glioneuronalni tumori (32%) najčešći uzroci epilepsije temporalnog režnja [37]. Nešto kasnije, analizom istog materijala ubrzo je uočeno i prisustvo fokalne kortikalne displazije [38].

Primena kompjuterizovane tomografije (CT) kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom značajno je unapredila selekciju potencijalnih kandidata za hirurško lečenje [39]. Danas je uz pomoć savremene tehnike NMR pregleda moguće odrediti strukturne promene u mozgu kod većine bolesnika sa fokalnim epi-

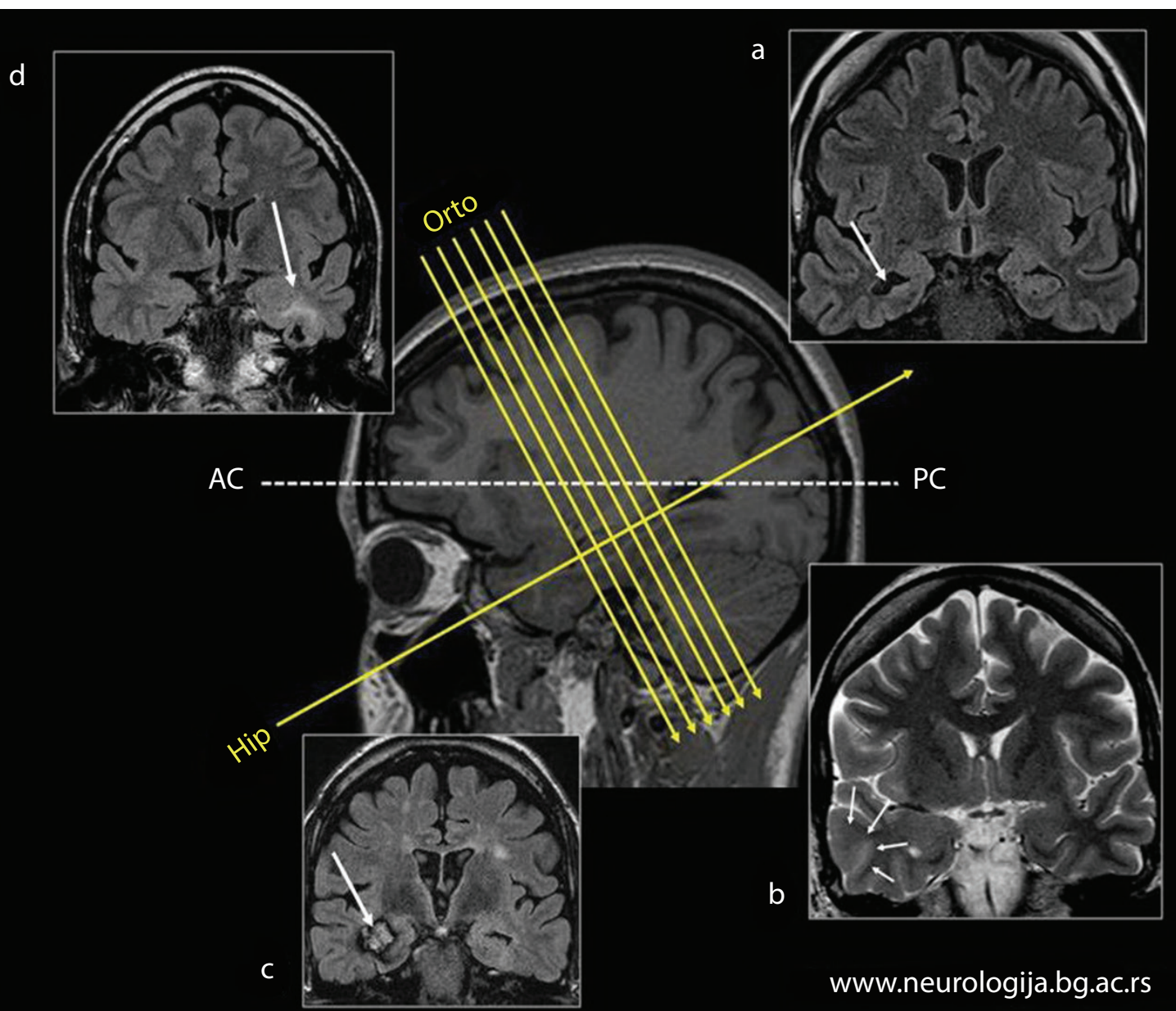
lepsijama [40]. Senzitivnosti NMR pregleda u otkivanju epileptogene lezije doprinosi i tzv. ciljani, odnosno unapred prilagođeni protokol snimanja za svakog bolesnika u zavisnosti od elektrokliničkog sindroma epilepsije [41]. Nažalost, nije retka situacija da mnogi bolesnici sa epilepsijom imaju urađen jedan ili više NMR pregleda mozga po rutinskim protokolima koji mogu da prikažu lezije koje najčešće predstavljaju urgentna stanja npr. glioblastome ili velike arterio-venske malformacije, dok suptilne promene, kao što je npr. hipokampalna skleroza ili kortikalne displazije, ostanu neotkrivene. U jednoj studiji preseka, kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom kojima je urađen standardni NMR pregled mozga, abnormalnost mozga je otkrivena u 49% slučajeva, dok je kod bolesnika kojima je rađen NMR pregled po protoklu za epilepsiju, epileptogena lezija otkrivena u 72% slučajeva [42]. U slično dizajniranoj studiji, u kojoj su NMR nalaze interpretirali radiolozi

edukovani za oblast epileptologije, epileptogena lezija je otkrivena u čak 91% ispitanika [43]. Drugim rečima, senzitivnost NMR pregleda u detekciji strukturnih abnormalnosti zavisi od više faktora: **i)** prirode same lezije; **ii)** tehnike NMR pregleda i **iii)** iskustva lekara koji interpretira snimak. Za uspešnu detekciju epileptogenih lezija u temporalnom režnju, posebno mezijalnim strukturama, tehnika NMR pregleda podrazumeva na prvom mestu orijentaciju snimaka koji su paralelni ili ortogonalni na longi-

tudinalnu osu hipokampusa (**Slika 1**) [43, 44]. Tako obavljen pregled „u temporalnoj angulaciji“ omogućava detaljnu eksploraciju svih anatomskih struktura temporalnog režnja od potencijalnog značaja.

Uzroci fokalne epilepsije detektovani NMR pregledom mozga, mogu da se klasifikuju u jednu od sledećih kategorija: **i)** hipokampalna skleroza; **ii)** dualna patologija (HS+); **iii)** malformacije kortikalnog razvoja (fokalna kortikalna displazija, polimikrogirija,

nodularna heterotopija); **iv)** primarni tumori nervnog sistema (disembrioplastični neuroepitelijalni tumor-DNET, gangliogliom, pilocistični astroцитom); **v)** vaskularne malformacije (kavernozni hemangiomi-kavernomi); i **vi)** stečene lezije (traume, ishemije, inflamacije, infekcije) (**Slika 1**) [45].



Slika 1. Primena NMR protokola sa „temporalnom angulacijom“ koji podrazumeva ortogonalnu orijentaciju snimka (Orto) u odnosu na longitudinalnu osu hipokampusa (Hip) omogućava detekciju različitih epileptogenih lezija u temporalnom režnju: a) hipokampalna skleroza; b) kortikalna displazija; c) kavernom i d) disembrioplastični neuroepitelijalni tumor (DNET)

Multidisciplinarni pristup

Različiti modaliteti dijagnostičkih ispitivanja koji se primenjuju u sklopu prehirurške evaluacije, omogućavaju definisanje različitih kortikalnih zona (zona) koje su manje-više precizan pokazatelj lokalizacije i veličine epileptogene zone (**Tabela 1**). Na taj način, naša sposobnost da definišemo epileptogenu zonu jeste esencijalna funkcija senzitivnosti i specifičnosti raspoloživih dijagnostičkih metoda. Kada su rezultati svih ovih pregleda međusobno podudarni („konkordantni“), definisanje epileptogene zone je lako. Nažalost, to je retka situacija i u kliničkoj praksi najčešće imamo izvesnu diskrepancu u međusobnom podudaranju napred navedenih kortikalnih zona. U takvoj situaciji, potrebno je pronaći logično objašnjenje za te diskrepance. Ukoliko to nije moguće, definisanje epileptogene zone je problematično, pa je hirurško lečenje potrebno odložiti dok se ne sprovedu dodatni dijagnostički testovi, na prvom mestu funkcionalna neuroradiološka ispitivanja i ukoliko to nije dovoljno onda i invazivni EEG [46].

Preoperativno ispitivanje bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom treba da pruži odgovor na dva pitanja: **i) gde se nalazi epileptogena zona** i **ii) da li epileptogena zona može da se ukloni bez dodatnog gubitka neke važne funkcije**. Ukoliko

pre intervencije može sa velikom verovatnoćom da se utvrdi lokalizacija epileptogene zone i proceni da njeno odstranjenje ne dovodi do novih značajnih smetnji, indikovano je hirurški postupak u cilju uklanjanja epileptogene zone u celini [47]. Zbog svega navedenog, kada se kod bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom hirurško lečenje razmatra kao mogućnost, slučaj treba da se prikaže na *multidisciplinarnom sastanku* koji podrazumeva učešće neurologa (epileptolog, neurofiziolog), neurohirurga, neuroradiologa, psihijatra, neuropsihologa i socijalnog radnika (*Epileptološki konzilijum*). Glavni razlozi jedne tako sveobuhvatne evaluacije jesu: **i)** potvrda da bolesnik ima farmakorezistentnu fokalnu epilepsiju i dijagnoza lobarnog sindroma; **ii)** definisanje postoperativnih ciljeva i procena uspešnosti ishoda planirane hirurške procedure; **iii)** definisanje mogućih postoperativnih dostignuća u popravljanju kvaliteta života; **iv)** procena rizika od mogućih komplikacija planirane hirurške procedure; **v)** provera postojanja medicinskih kontraindikacija za hirurško lečenje i **vi)** informisanje bolesnika o mogućnostima povoljnog ishoda i svim potencijalnim rizicima hirurškog zahvata [48]. Konzilijum treba da se održava u regularnim vremenskim intervalima (najbolje jednom nedeljno), po

mogućnosti na standardizovan način, tako da u jednoj sesiji može da se razmotri nekoliko potencijalnih kandidata. Za svakog bolesnika se prezentuje kratka anamneza, rezultati video-EEG monitoringa, NMR i funkcionalni neuroradiološki nalazi, kao i rezultati neuropsihološke i psihijatrijske procene. Ukoliko su nalazi podudarni, sa neurohirurgom se analiziraju različiti modaliteti neurohirurškog pristupa uz definisanje najoptimalnije operative strategije. Ovako koncipiran sastanak, između ostalog predstavlja izvanrednu edukativnu aktivnost za studente, specijalizante i lekare na usavršavanju iz epileptologije. S druge strane, multidisciplinarni pristup diskusiji, naročito kada su u pitanju teški slučajevi, predstavlja neiscrpnii izvor ideja za buduća klinička i bazična istraživanja [49].

Na kraju, odluka o hirurškom lečenju zavisi od procene konzilijuma za svakog pojedinačnog bolesnika, zasniva se na adekvatnoj proceni odnosa koristi i rizika jedne takve intervencije i, konačno, mora biti rezultat uverenja samog bolesnika. Uloga lekara je da bolesnicima pruži adekvatne informacije i da ih posavetuje, a ukoliko je bolesnik neodlučan ili nevoljan, ne treba insistirati na hirurškom lečenju [50].

Tabela 1. Opis različitih patoloških kortikalnih zona i prehirurških dijagnostičkih metoda za njihovo lokalizovanje

Naziv	Opis	Dijagnostička metoda
Iritativna zona	Region korteksa koji generiše interiktalna epileptiformna pražnjenja	Interiktalni EEG
Simptomatogena zona	Region korteksa odgovoran za pojavu inicijalnih manifestacija napada	Video (i audio) snimak napada
Zona iktalnog početka	Region korteksa iznad koga se registruje početak napada	Iktalni EEG, iktalni SPECT
Epileptogena lezija	Strukturna lezija mozga koja je uzrok epilepsije	NMR mozga po preoperativnom protokolu
Zona funkcionalnog deficita	Region korteksa koji je u interiktalnom periodu funkcionalno izmenjen	Neurološki pregled, neuropsihološko testiranje, interiktalni SPECT i PET

Centar za epilepsije i savremena epileptohirurgija

Rezultati velikih epileptoloških centara ukazuje na to da je operacija epilepsije korišćenjem adekvatnih metoda preoperativne pripreme i savremenih hirurških tehnika efikasna i sigurna metoda u dugotrajnoj kontroli farmakorezistentne epilepsije, naročito TE [51]. Kratkoročno (tokom dve godine posle operacije) oko 70% bolesnika sa resekcijom u temporalnom režnju ulazi u potpunu remisiju. Posle deset godina oko 40–55% ovih bolesnika zaostaje u punoj kliničkoj remisiji. Bolesnici sa TE koji su dve godine posle operacije bili bez napada imali su šansu od 75% da budu bez napada i posle deset godina (tj. 3/4 bolesnika bez napada posle dve godine biće bez napada i posle deset godina) [52].

Hirurške intervencije kod bolesnika sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom, vršene su još tokom 70-ih i 80-ih godina na Klinici za neurohirurgiju u Beogradu. Tako Ribarić i saradnici saopštavaju seriju od 340 operisanih bolesnika, od kojih je 34 (10%) bilo mlađe od 15 godina [53]. Tokom 5–13 godina praćenja operisanih bolesnika sa temporalnim napadima, 79% je bilo u kliničkoj remisiji [54].

Era savremene resektivne hirurgije epilepsije počinje sa otvaranjem prve jedinice za video-EEG telemetriju na Klinici za neurologiju, u junu 2008.

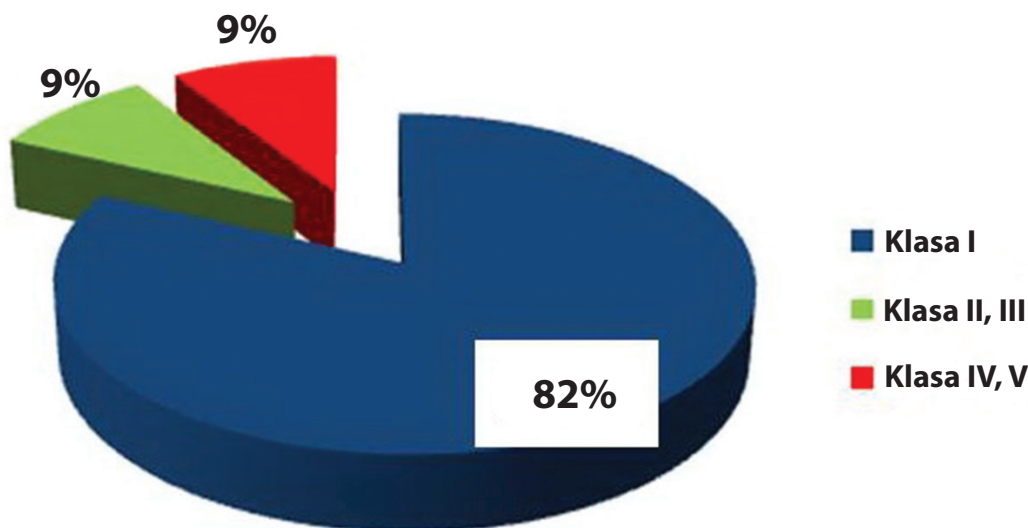
Tabela 2. Hirurške procedure sprovedene kod nas radi lečenja fokalne farmakorezistentne epilepsije (n=62)

Lokalizacija epileptogene zone
▪ Temporalna epilepsija (57)
▪ Frontalna epilepsija (4)
▪ Parijetalna epilepsija (1)
Hirurške procedure
▪ Prednja 2/3 temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom (53)
▪ Lezijektomija temporalno (4)
▪ Lezijektomija ekstratemporalno sa navigacijom (4)
▪ Lezijektomija ekstratemporalno sa navigacijom i intraoperativnom elektrokortikografijom (ECoG) (1)

god. Od juna 2010. godine ona je ojačana sa još dva kreveta za video-EEG telemetriju i jednim krevetom za polisomnografiju. U periodu jun 2008–decembar 2013. god. u Centru za epilepsije je obavljeno je ukupno 604 telemetrije kod 560 bolesnika. Indikacije za snimanje bile su sledeće: **i)** prehirurška evaluacija (65%); **ii)** sindromska dijagnoza epilepsije (20%); **iii)** diferencijalna dijagnoza prema ne-epileptičnim napadima (10%) i **iv)** procena terapijskog efekta antiepileptičkih lekova (5%). Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, kod 34 bolesnika (6%) registrovani su psihogeni ne-epileptički napadi, kod 123 bolesnika (22%) nije registrovan nijedan napad, a kod 17 bolesnika (3%) nije bilo dovoljno podataka za postavljanje diferencijalne (kvalitativne) ili sindromske dijagnoze epilepsije. Kod preostalih 386 bolesnika (69%) postavljena je sindromska dijagnoza epilepsije.

Resekcija epileptogene zone na Klinici za neurohirurgiju, obavljena je kod ukupno 62 bolesnika. Najčešće primenjena operativna tehnika bila je prednja 2/3 temporalna lobektomija sa amigdalohipokampektomijom (standardna *en bloc* resekcija) sa uklanjanjem svih struktura temporalnog režnja, 4,5cm od pola na dominantnoj strani i 5,5cm od pola na nedominantnoj strani (Tabela 2) [55, 56].

Iskustvo našeg Centra za epilepsije u Beogradu, na osnovu prvih 35 operisanih bolesnika sa farmakorezistentnom TE, pokazuje da je u prvih 3–65 meseci praćenja (medijana 11 meseci), čak 33 bolesnika (94%) bilo u punoj kliničkoj remisiji, a kada se izdvojila podgrupa od 17 bolesnika kod kojih je postoperativno praćenje bilo minimum 1,5 god., učestalost pune remisije je i dalje bila visoka, čak 82% (Slika 2) [57, 58].



Slika 2. Ishod operativnog lečenja kod bolesnika (n=17) sa farmakorezistentnom TE (standardna temporalna resekcija) posle 18 meseci praćenja na Klinici za neurologiju u Beogradu: Klasa I=puna remisija; Klasa II, III=značajno poboljšanje; Klasa IV, V=bez uspeha

Kod 9 bolesnika kod kojih resektivna hirurgija nije bila indikovana, primenjena je metoda palijativnog hirurškog lečenja u vidu implantaci-

je stimulatora n. vagusa (VNS). Posle implantacije VNS kod 2 bolesnika (22%) napadi su se potpuno povukli tokom perioda praćenja od 13 mese-

ci. Kod 3 bolesnika (33%) učestalost i težina napada su se smanjili za >50%, a kod 2 (22%) za <50%. Kod 2 bolesnika (22%) stanje nije poboljšano [59].

Umesto zaključka

Svatom novom centru koji uspostavlja program hirurškog lečenja epilepsije, neophodni su dobri početni rezultati. Upravo zbog toga, selekcija dobrih kandidata ključni je činilac uspešnog razvoja epileptohirurgije naročito u sredinama sa ograničenim budžetom [60]. U tu svrhu, idealan kandidat je svaki onaj bolesnik sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom čiji podudarni klinički, elektrofiziološki i neuroradiološki nalazi sugerišu hirurški lako dostupnu epileptogenu zonu koja se nalazi van elokventnog korteksa [61].

S druge strane, i kod samih bolesnika postoji izvesna rezervisanost prema hirurškom lečenju epilepsije. Prema našem iskustvu oko 1/4 bolesnika koji su odlični kandidati za resektivnu hirurgiju ne prihvata ovaj vid lečenja. Glavni razlozi za to su neopravdan strah od hirurgije (morbidity i mortalitet su daleko manji u poređenju sa slabo kontrolisanom epilepsijom i čestim napadima), nedostatak informacija o efikasnosti hirurškog u poređenju sa drugim vidovima lečenja (mala zastupljenost u sredstvima javnog informisanja, nedostatak brošura, promotivnih filmova, itd.) i nedovoljno jasna percepcija živo-

ta i rada posle hirurškog lečenja (kako organizovati život bez napada, posle godina i godina teške hendikepiranosti). Samo permenentnim radom na edukaciji bolesnika, nadležnih lekara, sredstava informisanja i zdravstvenih fondova, moguće je prevazići ove probleme [62].

Napomena

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Šta je obeležilo neurologiju u protekloj deceniji, na 42. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 11.12.2013. godine.

Literatura

- Hauser WA, Hersdorffer DH. *Epilepsy: frequency, causes, and consequences*. New York: Demos Press, 1990.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–1262.
- Murray CJL, Lopez AD, eds. *Global comparative assessment in the health sector; disease burden, expenditures, and intervention packages*. Geneva: World Health Organisation, 1994.
- World Health Organization. *Neurological disorders public health challenges*. Chapter 3. *Neurological disorders, a public health approach*. 3.2. *Epilepsy*. World health organization 2006; 56–69.
- Polkey CE. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 173–178.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
- Luders HO, Awad I. Conceptual considerations. In: Luders HO (ed). *Epilepsy surgery*. New York, Raven Press 1992: 51–62.
- Engel J Jr. The Emergence of Neurosurgical Approaches to the Treatment of Epilepsy. In: Waxman S (ed). *From Neuroscience to Neurology*. Elsevier Academic Press, 2005: 81–105.
- Bravais LF. *Recherches sur les symptômes et le traitement de l'épilepsie hémiplégique*, Paris, 1827; Thèse de Paris No. 118.
- Bright R. (1831) Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cure of disease by a reference to morbid anatomy, Vol. II. Longman, Rees, Orme, Brown, Green, & Highley, London, 1831.
- Todd RB. On the pathology and treatment of convulsive diseases. *London Medical Gazette* 1849; 8: 661–671.
- Spencer H. *The principles of psychology*, London: Langman, Brown, Green, and Langman, 1855.
- Jackson JH. Convulsive spasms of the right hand and arm preceding epileptic seizures. *Med Times Gazette* 1863; 1: 110–111.
- Ferrier D. On the localisation of the functions of the brain. *Br Med J* 1874; 2: 766–767.
- Macewen W. Tumor of the dura mater removed during life in a person affected with epilepsy. *Glasgow Med J* 1879; 12: 210.
- Bennett AH, Godlee RJ. Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 1884; 1: 1090–1091.
- Horsley V. Abstract of the Brown Lectures. *Epilepsy. Lancet* 1886; 128: 1211–1213.
- Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J* 1875; 2: 278.
- Berger H. Über das Electrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervkrankh* 1929; 87: 527–570.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Cerebral dysrhythmias of epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 298–314.
- Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B. Psychomotor epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 60(4): 331–339.
- Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *J Am Med Assoc* 1951; 145(6): 365–370.
- Penfield W, Erickson TC. *Epilepsy and cerebral localization*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1941.
- Talairach J, David M, Tournoux P. *L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporale dans l'épilepsie temporale*. Paris: Masson et Cie, 1958.
- Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28: 85–86.
- Crandall PH, Walter RD, Rand RW. Clinical applications of studies on stereotactically implanted electrodes in temporal-lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1963; 20: 827–840.
- Dymond AM, Sweizig JR, Crandall PH, Hanley J. Clinical application of an EEG radiotelemetry system. *Proc Rocky Mt Bioengineer Symp* 1971: 16–20.
- Binnie CD, Burr W, Stefan H. Epilepsy monitoring. In Binnie C, Cooper R, Maudguiere F, et al (eds): *Clinical Neurophysiology vol. 2*. Amsterdam Elsevier, 2003: 650–668.
- Alarcon G. The role of video-EEG monitoring in epilepsy. In Alarcon G, Valentin A (eds): *Introduction to Epilepsy*. Cambridge University Press 2012: 281–284.
- Bouchet C, Cazaueviell JB. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Arch Gen Med* 1825; 9: 510–542.
- Sommer W. Die Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880; 10: 631–675.
- Bratz E. Ammonshornbefunde der epileptischen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1899; 31: 820–836.
- Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. London: J. A. Churchill, 1881.
- Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J* 1956; 2(5006): 1403–1407.
- Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet* 1955; 268: 827–835.
- Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J* 1956; 2(5006): 1403–1407.
- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JAN. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 369–387.
- Gastaut H, Gastaut JL. Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia* 1976; 17: 325–336.
- Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120: 339–377.
- Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, Stufflebeam SM, Foley MT, Shiraishi H, Dale AM, Halgren E, Grant PE. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology* 2005; 65(7): 1026–1031.

42. Wieshmann UC. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4): 466–470.
43. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643–647.
44. McBride MC, Bronrtein KS, Bennett B, Erba G, Pilcher W, Berg MJ. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 346–348.
45. Shorvon S, Duncan J, Koepf M, Sander J, Smith S, Walker M. Epilepsy and Related Disorders. In: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S (eds). *Neurology A Queen Square Textbook*. Wiley-Blackwell 2009: 189–243.
46. Brazdil M, Vojtech Z. Semiinvasivni a invazivni video-EEG. In: Brazdil M, Hadač J, Marusič P (eds). *Farmakorezistentni epilepsie*. Triton 2004: 88–101.
47. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
48. Shorvon S. Introduction to Epilepsy Surgery and its Presurgical Assessment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Publishing 2004: 579–598.
49. Carreno M, Luders HO. The patient management conference. In: Luders H (ed). *Textbook of epilepsy surgery*. Informa UK Ltd, 2008: 911–920.
50. Vojvodić N. Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temporalnog režnja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd, 2012.
51. Polkey CE. Clinical outcome of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 173–178.
52. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018–2030.
53. Ribarić II, Nagulic M, Djurovic B. Surgical treatment of epilepsy: our experiences with 34 children. *Childs Nerv Syst* 1991; 7(7): 402–404.
54. Ribarić I, Sekulović N. Experience with orbital electrodes in the patients operated on for epilepsy—results of temporofrontal resections. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1989; 46: 21–24.
55. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
56. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996; 276(6): 470–475.
57. Sokic DV, Bascarevic VL, Ristic AJ, Vojvodic NM, Parojcic A, Lavrnica S, Brajkovic L, Kovacevic MM, Jankovic SM, Djurovic B. Belgrade Epilepsy Surgery Program: Early Outcome of the First 35 Operated Patients. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl. 5): 32–33.
58. Vojvodić N, Ristić A, Baščarević V, Janković S, Đurović B, Sokić D. Rani postoperativni ishod kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom temporalnog režnja. VIII/XIV Kongres neurologa Srbije, Kopaonik, 29. septembar – 02. oktobar 2011, Zbornika radova, 2011: 112.
59. Jovanović G, Baščarević V, Ristić A, Parojčić A, Raičević S, Janković S, Vojvodić N, Kovačević M, Sokić D. Efikasnost i podnošljivost stimulacije n. vagusa u lečenju bolesnika sa epilepsijom. IX/XV Kongres neurologa Srbije, Beograd 14–16. novembar; Zbornik sažetaka 2013: 113.
60. Campos MG, Godoy J, Mesa MT, Torrealba G, Gejman R, Huete I. Temporal lobe epilepsy surgery with limited resources: results and economic considerations. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 4): S18–21.
61. Rao MB, Radhakrishnan K. Is epilepsy surgery possible in countries with limited resources? *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 4): S31–34.
62. Engel J Jr. Why Is There Still Doubt to Cut It Out? *Epilepsy Curr* 2013; 13(5): 198–204.

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd

³Klinika za pulmologiju Klinički centar Srbije, Beograd

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ISPITIVANJU I LEČENJU DISPNEJE - PANIČNI POREMEĆAJ I DISPNEJA

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO EXAMING AND TREATING PANIC DISORDER AND DYSPNEA

Milan Latas^{1,2}, Branislava Milenković^{1,3}

Sažetak

Panični poremećaj je sindrom koji karakterišu učestali, neočekivani panični napadi, intenzivna zabrinutost zbog narednih paničnih napada i njihovih mogućih posledica (infarkt, ugušenje, gubitak svesti, itd.) kao i značajne promene u opštem funkcionisanju. Pacijenti sa paničnim poremećajem često imaju i neka komorbidna oboljenja, a klinička istraživanja ukazuju da je prevalencija paničnog poremećaja u respiratornim bolestima značajno veća nego u opštoj populaciji. Ako se uzme u obzir razmatranje respiratorne (dis)funkcije i etiološke povezanosti sa napadima panike, izdvajaju se dve mogućnosti, koje se međusobno ne isključuju: hiperventilacija i "respiratorna hipoteza". Pored toga, ako se posmatraju respiratorne bolesti, vidi se da postoje „zajednički“ simptomi napada panike i respiratornih bolesti. Među njima su: 1. nedostatak vazduha, 2. doživljaj gušenja, ugušenja, 3. „kratak“ dah, 4. uzdasi, 5. strah i mnogi drugi, što može da komplikuje dijagnostički proces. I na kraju, kada somatski lekari posumnjaju na moguće postojanje paničnog poremećaja, treba da edukuju i umire pacijente, eventualno da konsultuju psihijatre ili da pacijente upute na diferentnu psihijatrijsku terapiju.

Ključne reči: panični poremećaj, anksioznost, astma, hronična opstruktivna bolest pluća

Summary

In this paper we have aimed to present the basics of comorbidity and relationship of panic disorder with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). It is, almost, well known fact that panic disorder is common comorbid condition in various somatic diseases, including pulmonary diseases. The importance of this comorbidity is related on impact on the functioning, the questions of primary diagnosis, etiological relationship, therapeutic implications etc. The prevalence of panic disorder is 3 times higher in patients with COPD and vice versa. The etiological considerations of panic disorder include, among the others, respiratory hypothesis and hyperventilation as the possible cause factors. The problem is, also, that symptoms of panic and COPD overlap, which could complicate diagnostic process. Therefore, the duty of somatic doctors is to recognize the symptoms of panic disorder in their patients, to reduce their anxiety and to refer them to psychiatric treatment if it is indicated.

Key words: panic disorder, anxiety, asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Uvod

Panični poremećaj je sindrom koji karakterišu učestali, neočekivani panični napadi, intenzivna zabrinutost zbog narednih paničnih napada i njihovih mogućih posledica (infarkt, gubitak svesti, itd.) kao i značajne promene u opštem funkcionisanju (izbegavanje određenih situacija, učestali odlasci kod lekara, itd.). Napad panike predstavlja specifičan, zastrašujući doživljaj intenzivnog straha i nastupajuće katastrofe koji prate brojni somatski simptomi. Njega karakteriše iznenadni, najčešće spontani nastanak, intenziviranje u roku od nekoliko minuta, kulminacija kada su izraženi svi simptomi, trajanje od nekoliko minuta do (vrlo retko) nekoliko sati i spontani završetak. Sve ovo oboleli opisuju kao osećaj nastupajuće smrti, gubitka kontrole, srčanog napada, gušenja ili „ludila“. Pored toga, u trenucima napada panike, kod obolelog postoji neodložna potreba da napusti mesto napada, ma gde se on zbilo, i potreba da traži hitnu medicinsku pomoć.

Zbog iznenadne pojave ovakvih simptoma i straha da bi mogli da imaju ozbiljan, pa čak i smrtni ishod, osobe sa napadima panike najčešće traže ispitivanje i pomoć od lekara opšte medicine [1] i specijalista somatske medicine (na primer: u 44% slučajeva kod neurologa, 39% kod kardiologa, 33% kod gastroenterologa) [2].

Epidemiološke studije širom sveta ukazuju da je prevalencija paničnih napada od 3% do 4% dok se subklinički panični napadi (formalno ne ispunjavaju MKB i DSM dijagnostičke kriterijume) javljaju skoro tri puta češće, sa prevalencijom između 7% i 10%. Prevalencija paničnog poremećaja (sa agorafobijom ili bez nje) tokom života je oko 3%.

Da bi se postavila dijagnoza paničnog napada [3] neophodno je da je napad nagao, neočekivan i da se brzo razvija (do 10 minuta). Pored toga neophodan uslov za dijagnozu su i najmanje 4 od sledećih 14 simptoma napada: ubrzani rad ili lupanje srca; znojenje; drhtanje; osećaj nedostatka vazduha; osećaj gušenja; bol ili druga nelagodnost u grudima; muka ili druge stomakne tegobe; utrnulost tela; suva usta; hladni ili topli talasi po telu; osećaj vrtoglavice ili gubitka svesti; depersonalizacija ili derealizacija; strah od ludila ili gubitka kontrole i strah od smrti. Za postavljanje dijagnoze paničnog poremećaja, prema MKB dijagnostičkim kriterijumima potrebno je da je osoba imala četiri ili više paničnih napada tokom perioda od mesec dana.

Za pravilnu dijagnozu paničnog poremećaja, potrebno ga je diferencirati od različitih somatskih oboljenja koja mogu imati sličnu simptomatologiju.

Tu se pre svega misli na spektar endokrinoloških stanja, kao i različita kardiološka i pulmonalna oboljenja (aritmije, prolaps mitralne valvule, opstruktivna stanja, astma). Pored toga, treba uzeti u obzir različita neurološka oboljenja (epileptička stanja, vestibularna disfunkcija) i moguću upotrebu psihoaktivnih supstanci.

Dakle, suština napada panike su jaki somatski simptomi, doživljaj pacijenta da će mu se nešto strašno odmah dogoditi (ugušće se, onesvetiće se, umreće...) i doživljaj da mora odmah nešto da uradi (jako udahne, otvori prozor, pobegne napolje...). I onda se postavlja pitanje: Šta je problem sa napadima panike i paničnim poremećajem a odnosi se na somatske lekare, pre svega interniste (pulmologe)? To je, pre svega, 1. učestalost komorbiditeta paničnog poremećaja i respiratornih bolesti, 2. specifična povezanost paničnog poremećaja i respiratorne (dis)funkcije, 3. učestalost telesnih simptoma napada panike, koji mogu da otežavaju dijagnostiku poremećaja, i 4. terapija poremećaja kada se javljaju u komorbiditetu. U okviru ovog rada ukazaćemo na neke važne karakteristike paničnog poremećaja, pre svih, na one koje se odnose na respiratornu difunkciju u pokušaju da pomognemo u rešavanju navedenih problema.

Komorbiditet paničnog poremećaja i respiratornih bolesti

Pacijenti sa paničnim poremećajem često imaju i neka komorbidna oboljenja, tj. oboljenja koja su istovremeno prisutna kod iste osobe, a mogu ali i ne moraju da budu etiološki povezana [4]. Tako se panični poremećaj učestalo sreće u komorbiditetu sa ostalim psihijatrijskim bolestima [5] ali i sa mnogim somatskim bolestima [6], među kojima su česte i respiratorne bolesti.

Klinička istraživanja ukazuju da je prevalencija paničnog poremećaja u respiratornim bolestima značajno veća nego u opštoj populaciji – na primer na uzorku pacijenata sa astmom kod 6-24% pacijenata javlja se panični poremećaj dok 42% astmatičnih pacijenata ima napade panike [7]. S druge strane, prevalencija respiratornih bolesti kod pacijenata sa paničnim poremećajem je 3 puta veća za astmu, bronhitis, emfizem i

alergiju u odnosu na "normalnu" populaciju, bez psihičkih poremećaja. [7] Značaj postojanja komorbiditeta se ogleda u uticaju komorbiditeta na kliničku sliku. Istraživanja ukazuju da prisustvo komorbiditeta paničnog poremećaja kod pacijenata sa opstruktivnim bolestima pluća intenzivira difunkcionalnost, broj hospitalizacija, upotrebu kortikosteroida, ali i uvećava broj respiracija u stresnim situacijama. [7]

Etiološka povezanost respiratorne (dis)funkcije i napada panike

U razmatranju etiologije napada panike postoje brojne hipoteze, koje se tiču mnogobrojnih aspekata u koje se ubrajaju psihološki, socijalni i biološki činioci. Ako se uzme u obzir razmatranje respiratorne (dis)funkcije i etiološke povezanosti sa napadima panike, izdvajaju se dve mogućnosti, koje se međusobno ne isključuju: hiperventilacija i "respiratorna hipoteza".

Hiperventilacija

Iz prakse je poznato da akutna hiperventilacija može da izazove simptome napada panike. Ona nastaje tako što se iz organizma izbacuje više ugljen-dioksida, nego što ga metabolizam proizvede što je povezano sa pojavom hipokapnije i alkalozе. Hipokapnija dovodi do cerebralne vazokonstrikcije i smanjenog dotoka kiseonika u CNS, zbog čega se mogu javiti simptomi panike. Alkalozа dovodi do hipokalcemije, što se ispoljava novim simptomima. Ipak, hiperventilacija je samo jedan od mehanizama koji doprinosi da dođe do napada panike i ne mora da bude uslov za pojavu napada.

"Respiratorna hipoteza"

Pokazalo se da udisanje ugljen-dioksida u koncentracijama od 5% ili 35% izaziva napad panike kod pacijenata s paničnim poremećajem. Patofiziološki mehanizam se odvija preko respiratorne acidoze, hiperkapnije i hiperkalcemije, što potom izaziva dispneju, doživljaj gušenja i napad panike. Nakon toga, može doći do kompenzatorne hiperventilacije i još izraženijih simptoma napada. Na osnovu ovih zapažanja formulisana je hipoteza da su hemoreceptori u moždanom stablu osoba s paničnim poremećajem preosetljivi na ugljen-dioksid i da reaguju preterano čak i na veoma mali porast koncentracije ugljen-dioksida, što izaziva napad panike. Na ovu hipotezu se nadovezala teorija Klajna o napadu panike kao posledici preranog aktiviranja mehanizma (alarma) pomoću kojeg organizam preventivno reaguje na mogućnost gušenja. [8] U pitanju je, dakle, lažni alarm ugušenja, tako da osoba reaguje hiperventilacijom i pratećim simptomima, naročito u situacijama koje signaliziraju mogućnost gubitka kiseonika i ugušenja (na primer, u malom, zatvorenom

prostoru). U prilog ovoj teoriji navode se niz činjenica, među kojima se izdvajaju sledeće: 1. Strah od ugušenja je veoma čest fenomen u opštoj populaciji; 2. Dispneja je čest simptom tokom napada panike, ali nije simptom normalnog straha; 3. Panični poremećaj je najčešće stanje straha kod obolelih od plućnih bolesti.

Dominacija u psihopatologiji

Simptomi napada panike mogu da budu veoma raznovrsni i mogu da se odnose na mnoge somatske sisteme. Međutim istraživanja su pokazala da postoji specifična učestalost i intenzitet simptoma povezanih sa disanjem, na osnovu čega je formulisana respiratorni u odnosu na nerespiratorni podtip paničnog poremećaja. [9] Simptomi napada panike koji se odnose na respiratorni podtip uključuju pre svega simptome koji proizilaze iz disfunkcije respiratornog sistema (dispneja, doživlja gušenja – ugušenja, "kratak" dah, uzdasi) dok, sa druge strane, nerespiratorni podtip uključuje ostale simptome napada panike (kardiološki - tahikardija, palpitacije i neuro-otološki - vrtoglavica, znojenje, depersonalizacija).

Preklapanje simptoma i problem dijagnostike

Već je pomenuto da simptomi napada panike mogu da budu veoma raznovrsni i da mogu da se odnose na mnoge somatske sisteme. Shodno tome, ti simptomi mogu da se preklapaju sa simptomima somatskih bolesti. Ako se posmatraju samo respiratorne bolesti, vidi se da postoje „zajednički“ simptomi napada panike i respiratornih bolesti. Među njima su: 1. nedostatak vazduha, 2. doživlja gušenja, ugušenja, 3. „kratak“ dah, 4. uzdasi, 5. strah i mnogi drugi.

Važnost ove činjenice ogleda se u tome što otežava dijagnostiku kod pacijenata koji imaju navedene simptome. U prilog tome idu i rezultati ranijeg istraživanja koje ukazuje da respiratorni simptomi napada panike kod pacijenata sa paničnim poremećajem međusobno visoko statistički

značajno koreliraju, što znači da se oni javljaju zajedno. [10] U takvoj kombinaciji, pod uslovom da je fokus pažnje usmeren samo na te simptome, oni kod pacijenata sa paničnim poremećajem mogu da pokazuju lažnu kliničku sliku nekog respiratornog oboljenja (na primer, napada astme ili drugih opstruktivnih bolesti pluća i disajnih puteva) [11]. U kombinaciji sa kardiološkim simptomima mogu da daju lažnu kliničku sliku plućne embolije [12], a da se napad panike (panični poremećaj) ne dijagnostikuje na adekvatan način. Zbog toga je važna adekvatna diferencijalna dijagnostika, koja kod pacijenata sa paničnim poremećajem može da bude veoma zahtevna. Ako se ovome doda da pacijenti sa paničnim poremećajem imaju selektivno usmerenu pažnju na somatske simptome i svoje žalbe

upravo fokusiraju na te tegobe zbog uverenja da imaju životno ugrožavajuću somatsku bolest [13], jasno je da diferencijalna dijagnostika pacijenata sa paničnim poremećajem može da bude veoma složen proces.

Zbog toga, kada postoji sumnja na postojanje paničnog poremećaja, pacijentima je potrebno postaviti ciljano pitanje koje može da uputi na postojanje paničnog poremećaja kod pacijenata sa somatskim simptomima [14]: Da li ste, u poslednjih šest meseci, imali periode ili napade kada ste se iznenada osetili uplašeno, zabrinuto ili veoma napeto? Pozitivan odgovor može sa velikom verovnošću da ukaže da kod pacijenta postoji panični poremećaj i da je tog pacijenta potrebno uputiti psihijatru na dalju analizu i eventualnu terapiju.

Terapija pacijenata sa paničnim poremećajem

Osnovni ciljevi terapije pacijenata sa paničnim poremećajem su: 1. Ukloniti sve simptome poremećaja, 2. Sprečiti komplikacije (progrediranje poremećaja, depresiju, dalje nepotrebne medicinske intervencije), i 3. Obezbediti bolju funkcionalnost pacijenta. Sa tim ciljevima se primenjuju različite vrste tretmana, među kojima su farmakoterapija (lečenje lekovima) i psihoterapija (pre svih kognitivno-bihejvioralna terapija). [15,16]

Savremeni farmakološki tretman pacijenata sa paničnim poremećajem se zasniva na primeni antidepresiva.

Zbog najboljeg odnosa efikasnosti i neželjenih efekata terapija bi trebala da počne nekim lekom iz grupe specifičnih inhibitora pre uzimanja serotonina (fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram). Tokom početka tretmana (4-6 nedelja) uporedo sa antidepresivima se mogu davati benzodiazepinski anksiolitici radi postizanja brže redukcije simptoma. Kognitivno-bihejvioralna terapija je najviše proučavana psihoterapija i u svom radu koristi brojne tehnike: psihoedukacija, identifikacija i ispravljanje pogrešnih uverenja i načina razmišljanja, kognitivna re-

strukturacija i promena načina percepcije simptoma, interoceptivno izlaganje somatskim simptomima (kao što su tahikardija, osećaj nedostatka vazduha i sl.), izlaganje fobičnim situacijama (kao što su gužve, samostalni izlasci i sl.) i drugo.

Napomena

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Multidisciplinarni pristup ispitivanju i lečenju dispneje, na 42. simpozijumu Streljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 13.12.2013. godine.

Literatura

- Galaverni E, Pozo Navarro P, Bellini M. A survey of panic symptoms in a primary care setting. *Aten Primaria*. 2005;36(6):312-6.
- Lynch P, Galbraith KM. Panic in the emergency room. *Can J Psychiatry* 2003;48:361-6.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 1992.
- Zaubler T.S, Katon W. Panic disorder and medical comorbidity: A review of the medical literature. *Bull Menninger Clinic*. 1996; 60(2 Suppl. A):12-38.
- Latas M, Starčević V. Psihijatrijski komorbiditet kod pacijenata sa agorafobijom i paničnim poremećajem. *Engrami* 1999; 21(3-4): 63-70.
- Adnadjević S, Latas M. Komorbiditet paničnog poremećaja i somatskih oboljenja. *Engrami*. 2004;26(3-4):23-28.
- Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med*. 2003 Nov-Dec;65(6):963-70.
- Vickers K, McNally RJ. Respiratory symptoms and panic in the National Comorbidity Survey: a test of Klein's suffocation false alarm theory. *Behav Res Ther*. 2005 Aug;43(8):1011-8.
- Freire RC, Perna G, Nardi AE. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology, laboratory challenge tests, and response to treatment. *Harv Rev Psychiatry*. 2010 Jul-Aug;18(4):220-9.
- Latas M, Soldatović I, Stamenović M, Starčević V. Napadi panike mogu da simuliraju somatske bolesti. *Med Pregl*. 2009;62(3-4):165-70.
- Rietveld S, van Beest I, Prins PJ. The relationship between specific anxiety syndromes and somatic symptoms in adolescents with asthma and other chronic diseases. *J Asthma* 2005;42(9):725-30.
- Cayley WE. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician* 2005;72:2012-21.
- Clark MD. A cognitive approach to panic disorder. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
- Stein MB, Roy-Byrne PP, McQuaid JR, Laffaye C, Russo J, McCahill ME, et al. Development of a brief diagnostic screen for panic disorder in primary care. *Psychosom Med* 1999;61:359-64.
- Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):839-54.
- Pull CB. Combined pharmacotherapy and cognitive-behavioural therapy for anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(1):30-5.

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić", Beograd

⁴Centar za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, Beograd

ZNAČAJ GENETSKIH ČINILACA U

NASTANKU I TOKU PLUĆNIH BOLESTI

GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF PULMONARY DISEASES

*Dragica Pešut^{1,2}, Ljudmila Nagorni Obradović^{1,2}, Dragana Jovanović^{1,2},
Branislava Milenković^{1,2}, Predrag Minić^{1,3}, Vesna Škodrić Trifunović^{1,2},
Sanja Radovanović², Milica Kontić², Svetlana Žunić^{1,4}, Marija Mitić-Milikić^{1,2}*

Sažetak

Godine 2013. navršeno je 50 godina od otkrića nedostatka α -1 antitripsina, koji je godinama, uz genetske promene u cističnoj fibrozi, otkrivene 1989. godine, bio jedini poznati genski uzrok plućnih bolesti. U međuvremenu su obavljena brojna istraživanja, posebno onih bolesti nepoznatog uzroka kao što je sarkoidoza, ali i onih poznatog infektivnog uzročnika kakva je tuberkuloza. Ispitivanja tuberkuloze su bila posebno složena, usmerena i na podložnost domaćina za bolest i genetiku *Mycobacterium tuberculosis* sa posebnom pažnjom usmerenom na mehanizam nastanka rezistencije bacila na lekove. Pored eksperimenata na životinjama početkom druge polovine 20. veka, potom, ispitivanja blizanaca, sistema tkivne kompatibilnosti, usledile su populaciono-genetičke i analize porodičnih stabala, pa bioloških markera kao što je sistem krvnih grupa ABO sistema i drugih. Dostupnost molekularnih tehnika omogućila je veliki napredak u oblasti genetike plućnih bolesti i sticanje novog znanja, uključujući i oblast epigenetike. Cilj ovog rada je da da pregled novih otkrića i ukaže na značaj savremenog pogleda na uticaj genetskih činilaca u nastanku, toku i prognozi najčešćih hroničnih nezaraznih i retkih bolesti pluća.

Ključne reči: genetika; karcinom pluća; hronična opstruktivna bolest pluća; bronhijalna astma; cistična fibroza; plućna hipertenzija; histiocitoza Langerhansovih ćelija; sindrim žutih noktiju; epigenetika; ljudska adaptabilnost

Summary

The year 2013 denoted the 50th anniversary of the discovery of α 1-antitrypsin deficiency. Apart from genetic changes in cystic fibrosis, discovered in 1989, the condition was the only recognized genetic disturbance in pulmonary diseases for years. In the meantime, many studies have been undertaken, especially in the diseases of unknown causes such as sarcoidosis, but also in those of well-known infectious cause like tuberculosis. Genetic studies in tuberculosis were especially complex and directed both towards host susceptibility and genetics of *Mycobacterium tuberculosis* with special reference to the mechanisms of drug resistance development. Apart from animal studies at the beginning of the second half of the 20th century, twins and major histocompatibility system studies, population-genetic and pedigree analysis were performed, then, biomarkers such as ABO system blood types analysis and many others. Availability of molecular techniques allowed great step forward and brought new knowledge on the genetics of pulmonary diseases, including epigenetics. The purpose of the review is to present new findings and highlight importance of current opinion on genetic factors influence in the development, course and prognosis of the most prevalent chronic non-infectious and rare pulmonary diseases.

Key words: genetics; lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; cystic fibrosis; arterial pulmonary hypertension; Langerhans-cell histiocytosis, yellow nail syndrome; epigenetics; human adaptability

Uvod

Genotip jedne osobe određuje normu i obim reakcije na različite uticaje iz spoljašnje sredine. Kako geni kodiraju proteine, svaka genetski uslovljena bolest posledica je izmenjenog proteina ili njegovog nedostatka. Ljudi normalno imaju dupli set hromozoma, pa, u ogromnoj većini slučajeva, disfunkciju jednog gena nadoknađuje njegov par sa drugog hromozoma, koji ima normalnu funkciju. Do nedostatka jednog proteina, poremećaja funkcije, odnosno bolesti, dolazi onda kada je određeni gen disfunkcionalan na oba hromozoma ili kad proizvod gena nedostaje ili, iz nekog razloga, ne obavlja svoju funkciju (1). Danas sve veći značaj dobija i razmatranje uticaja epigenetskih činilaca u nastanku bolesti (1-3).

Prošle 2013. godine proslavljeno je 50 godina od otkrića nedostatka α -1 antitripsina, koji je godinama, uz genetske promene u cističnoj fibrozi, bio jedini poznati genski uzrok plućnih bolesti. U međuvremenu su obavljena brojna istraživanja, posebno onih bolesti nepoznatog uzroka kao što je sarkoidoza (4,5), ali i onih poznatog infektivnog uzročnika kakva je tuberkuloza. Ispitivanja tuberkuloze su bila posebno složena, usmerena i na podložnost domaćina za bolest i genetiku *Mycobacterium tuberculosis* kao uzročnika bolesti sa posebnom pažnjom usmerenog na mehanizam nastanka rezistencije bacila na lekove. Pored eksperimenata na životinjama početkom druge polovine 20. veka, potom,

ispitivanja blizanaca, sistema tkivne kompatibilnosti, usledile su populaciono-genetičke analize i analize porodičnih stabala, pa bioloških markera kao što je sistem krvnih grupa ABO sistema i drugih (6,7). Dostupnost molekularnih tehnika omogućio je veliki napredak u oblasti genetike plućnih bolesti i sticanje novog znanja, uključujući i ono iz oblasti epigenetike (2,3). Cilj ovog rada je da da pregled novih otkrića i ukaže na značaj savremenog pogleda na uticaj genetskih činilaca u nastanku, toku i prognozi najčešćih hroničnih nezaraznih i retkih bolesti pluća.

Karcinom pluća

Medicinska genetika i citogenetika su nerazdvojni deo onkologije. Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u svetu (8). Pušenje se smatra najznačajnijim faktorom rizika za pojavu ove bolesti kod muškaraca ali ne i kod žena. Bazična, translaciona i klinička istraživanja tokom poslednjih godina dovela su do značajnih otkrića koja su uticala na promenu medicinskih stavova počevši od patogeneze, preko klasifikacije i dijagnostike pa sve do terapije ove bolesti (8-11).

Na osnovu istraživanja genetike karcinoma pluća postalo je jasno da nemikrocelularni karcinom (NSCLC – *eng.* non-small cell lung cancer) čine genetski različiti tumori, sa mutacijama od kojih zavisi reagovanje ovih tumora na terapiju. Ovaj tip karcinoma karakterišu pojedinačne mutacije, a samo u oko 2% se nađu istovremeno dve mutacije. Najbolje ispitane su mutacije receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR – *eng.* epidermal growth factor receptor) koje se javljaju u adenokarcinomu pluća (9,10). Kod pripadnika bele rase ova mutaci-

ja se javlja u oko 10%-15% slučajeva, a u azijskim populacijama u oko 30%. Pri tom, kod nepušača se mutacija nalazi u čak i do 60% obolelih. Genotip EGFR danas utiče na izbor terapije i ishod plućnog adenokarcinoma. Tako, sa uvodjenjem biološke terapije, raste značaj histološkog i genetskog podtipa karcinoma pluća.

Testiranje na mutaciju EGFR kod bolesnika sa NSCLC-adenokarcinomom je važno jer ovi tumori sa mutacijom EGFR predstavljaju poseban biološki i terapijski entitet, koji ima bolju prognozu zahvaljujući boljem odgovoru ne samo na razvijenu ciljanu terapiju (inhibitore tirozin kinaze) već i na klasičnu hemoterapiju (11). Nove biološke agense za lečenje tipa NSCLC-adenokarcinoma sa pomenutom mutacijom karakteriše značajno veća efikasnost i manji neželjeni toksični efekti. Sve to učinilo je da se život ovih bolesnika više ne meri mesecima već godinama. Stoga se metode za otkrivanje mutacije EGFR sve više usavršavaju uporedo sa ispitivanjem koristi u odnosu na cenu testiranja (8, 10).

Do nedavno se smatralo da su za nastanak malignih tumora odgovorne isključivo promene nukleotidne – kodirajuće sekvence molekula DNK. Danas sa sigurnošću može da se tvrdi da se u molekularnoj osnovi maligne transformacije nalaze i genetske i epigenetske promene koje vode poremećaju regulacije ćelijskog rasta (2,3). Ovakve promene, kakva je hipermetilacija, funkcijski ekvivalentna mutacijama u kodirajućim sekvencama tumor-supresornog gena, detektovane su u DNK tumorskog tkiva, ali i perifernoj krvi ili delu tkiva još nezahvaćenim tumorom. One mogu da predstavljaju osetljiv marker maligne bolesti sa mogućnošću rane dijagnostike i utvrđivanju prognoze bolesti onkoloških bolesnika. Nedavno su objavljeni rezultati prvog epigenetskog ispitivanja NSCLC i u našoj zemlji, kojim je nađena hipermetilacija gena *RASSF1A*, *CDH13* i *DAPK* (3).

Hronična opstruktivna bolest pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je kompleksna plućna i multisistemska bolest koju odlikuje ireverzibilno ograničenje protoka vazduha, njegovo patološko permanentno zadržavanje u distalnim partijama pluća i emfizem pluća (12). Ovu najštetniju

progresivnu bolest karakteriše inflamacijski odgovor u plućima na štetne čestice ili gasove sa sistemskim posledicama. Egzacerbacije i komorbiditet doprinose težini bolesti (13). HOBP može da se spreči i leči a najznačajniji faktor rizika u nastanku bo-

lesti je pušenje. HOBP je danas među vodećim uzrocima morbiditeta u svetu. Očekuje se da 2020. godine HOBP bude treći uzrok mortaliteta i peti uzrok morbiditeta (14).

Fenotipovi HOBP

Još u 19. veku kliničari su odvajali dva tipa bolesti nazvana emfizemski (*eng.* "pink puffer"- više astenični bolesnik koji pri disanju pući usne i obično nema znake cijanoze) i bronhitični tip (*eng.* "blue bloater"- plavicijanotični-podbuli „duvač“). Potreba za jedinstvenim dijagnostičkim i terapijskim procedurama ove, dugo smatrane ireverzibilne bolesti bez mogućnosti značajnog terapijskog efekta, potisnula je ideju o njenim različitim tipovima. Međutim, poslednjih 20-ak godina opet je poraslo je interesovanje za podelu bolesnika u podgrupe, koje se danas označavaju kao različiti fenotipovi. Oni kod HOBP mogu da se definišu kao jedna ili kombinacija karakteristika bolesti koje opisuju razlike između osoba sa HOBP, koje su značajno povezane sa ishodom, simptomima, egzacerbacijama, odgovorom na terapiju, brzinom progresije bolesti ili smrću. Diferenciranje fenotipova je važno da bi omo-

gućilo i unapredilo različite vidove prevencije i terapije HOBP.

Ispitivanje odnosa gena i markera inflamacije specifičnih za fenotipove HOBP danas je postalo značajnije nego otkrivanje potencijalno novih mehanizama bolesti. Tako je u toku ispitivanje fenotipova kroz brojne longitudinalne studije primenom više metoda (15,16). Do danas su izdvojeni sledeći potencijalni fenotipovi HOBP: i) fenotip sa brzim opadanjem plućne funkcije, ii) emfizemski tip, iii) fenotip sa čestim egzacerbacijama bolesti, iv) fenotip sa dominantnom sistemskom inflamacijom, v) oblici HOBP sa brojnim pridruženim bolestima i vi) HOBP sa brzim razvojem respiratorne insuficijencije. Kod jednog bolesnika može da bude prisutno više fenotipova.

Postoje mnoge dileme u pogledu terapijskih i prognostičkih elemenata

fenotipova HOBP. Nema još uvek jasnih parametara neophodnih za njihovo precizno odvajanje, odgovora na pitanja o prirodnom toku bolesti kod različitih fenotipova, odnosu fenotipova i različitih faktora rizika, životnog doba i pola, prevalenciji pojedinih fenotipova i koliko koji fenotip opterećuje društvo. Očekuje se da odgovore daju brojna molekularna, genetska i klinička ispitivanja, koja su u toku. Ono što danas znamo je da HOBP predstavlja sindrom koji čine različiti fenotipovi ili grupe bolesti i da spirometrijska klasifikacija nije dovoljna za njihovo definisanje. Savremene preporuke, osim spirometrijskih parametara, za procenu težine bolesti koriste i procenu simptoma i učestalost egzacerbacija. Međutim, ove varijable samo preciznije definišu bolest ali ne i fenotipove za čije definitivno utvrđivanje je potrebno dalje ispitivanje.

Genetski aspekt HOBP

HOBP nastaju izlaganjem genetski osetljivih osoba faktorima spoljašnje sredine. Pušenje cigareta je jedan od ovih poznatih faktora rizika, a uočeno je da se pušači razlikuju po riziku od nastanka bronhijalne opstrukcije. Istraživanja porodica obolelih od HOBP su ukazale da postoje genetski činioci koji predstavljaju rizik za pojavu ove bolesti.

Jedini dokazan genetski faktor za nastanak HOBP je težak deficit α -1 antitripsina, koji je prisutan u 1-2% obolelih od HOBP (17,18). Deficit α -1 antitripsina je genetski poremećaj

koji se nalazi kod jedne u 2000-5000 osoba. Klinički se manifestuje kao bolest jetre ili HOBP sa dominacijom rane pojave emfizema. α -1 antitripsin se proizvodi u jetri a njegova glavna uloga je u zaštiti pluća od proteolitičke dejstva neutrofilne elastaze. Najčešća mutacija koja izaziva deficit α -1 antitripsina nađena je na genu *SERPINA 1* i uzrok je povećanja učestalosti alela Z (17). Dok kod zdravih osoba postoji ravnoteža proteaza – antiproteaza, kod osoba sa genskom mutacijom dolazi do poremećaja ove ravnoteže u korist proteolitičnih enzima, koji dovode do destrukcije

plućnih struktura i do razvoja panacinuznog emfizema. Savremena saznanja o ovom genskom aspektu HOBP pomogla su kliničarima u lečenju. Supstitucionarna terapija α -1 antitripsina pokazala je dobre rezultate u pogledu smanjenja progresije bolesti i usporavanja smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) kod bolesnika sa emfizemom (19). Ispitujući pojavu teškog oblika rano nastale HOBP, posmatrajući različite faktore rizika kao što su pol, faktori nasleđeni od majke i drugi, multicentrična epidemiološka genetska stu-

dija je pokazala da izlaganje duvanskom dimu nije primarni faktor rizika za pojavu bolesti. Ovo je uticalo na intenziviranje genetskih istraživanja u HOBP. Kumulativna meta-analiza 108 studija o genskom aspektu HOBP je pokazala među 27 genskih varijacija značajnu povezanost sa HOBP sledeće četiri mutacije označene kao *GSTM1*; $rs_{,800_{470}}$ u *TGB₁*; $rs_{,8006_{29}}$ u *TNF*; $rs_{,1799_{8_{96}}}$ u *SOD₃* (20).

Istraživanje 100 pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama u porodicama obolelih od HOBP otkrilo je varijaciju u genskim segmentima *CHRNA 3/5* kao i lokusu *HHIP* hromozoma broj 4. Osobe sa promenama na segmentima *CHRNA 3/5* imaju za 12.2% veći rizik za nastanak HOBP u odnosu na opštu populaciju, a iste promene su uočene i kod obolelih sa karcinomom pluća. Ovaj nalaz genskih va-

riacija je nezavisan faktor rizika za HOBP u odnosu na pušenje cigareta (21). Takođe su dokazane i varijacije u lokusu *4q22* gena *FAM13 A* (22,23). Ovo saznanje bi moglo da doprinese razvoju novog terapijskog pristupa u HOBP ali i objašnjenju nekih povezanosti HOBP i karcinoma pluća.

Bronhijalna astma

Ovaj hronični inflamtni sindrom koji zahvata disajne puteve može da bude različite etiologije a klinički se karakteriše obično reverzibilnim epizodama opstrukcije protoku vazduha kroz disajne cevi i bronhijalnom hiperreaktivnošću. Astmu odlikuje heterogeni fenotip koji nastaje kao rezultat brojnih različitih genetskih uticaja i uticaja spoljašnje sredine (24). Od astme boluje 300 miliona ljudi u svetu a 10% obolelih odraslih ima težu kliničku formu (25). Kod većine bolesnika astma se ispolji rano u životu pa je definisanje fenotipa astme u ovom uzrastu teško, jer predškolska deca često imaju respiratorne simptome nalik astmi. Klinički oblici astme variraju od lakših do veoma ozbiljnih koji ugrožavaju život. Iako u mnogim zemljama, zahvaljujući dostupnosti savremene terapije, dolazi do smanjenja mortaliteta ove bolesti, pojava teških kliničkih oblika astme sa letalnim ishodom kod određenih osoba i dalje predstavlja ozbiljan problem u kliničkoj praksi (22-24). Epidemiološke studije su pokazale razliku u riziku od smrtnog ishoda od astme u odnosu na rasu i starost: mlađe životno doba nosi veći rizik a pripadnost beloj rasi manji, a nove studije daju dokaze o genetskoj osnovi ove sklonosti (25-27).

Posebno značajno polje istraživanja genetske predispozicije za astmu predstavlja alergijska astma. Alergijske bolesti su složene bolesti izazvane kombinacijom genetskih i faktora spoljne sredine. U kliničkoj praksi se pri uzimanju anamneze uvek obraćala pažnja eventualnom postojanju slučajeva obolelih od astme u porodici, jer epidemiološke studije dugo ukazuju na takvu povezanost (29). Do danas su sprovedena brojna genetska istraživanja radi utvrđivanja uticaja naslednih komponenti ove bolesti. Analiza porodičnih stabala pokazala je da alergijske bolesti i alergijska bronhijalna astma imaju jasno merljivu naslednu osnovu (29). Napredak u genetici je omogućio sprovođenje studija celog genoma (GWAS – *eng.* genome-wide association study) čime je ostvarljivije da se, eventualno, identifikuje lokus osetljivosti za jednu multifaktorijalnu bolest kakva je astma. Kandidati gena koji imaju ulogu u patogenezi alergijskih bolesti (za astmu ih je do danas otkriveno 200) u osetljivim lokusima ukazuju na ulogu epitela kao barijere, urođeni/stečeni imunitet, interleukin-1 i njegovu signalizaciju, regulatorne T ćelije, kao i na značaj vitamina D (32). Zanimljivo je da se regioni osetljivih lokusa receptora za IL-1 (*IL1RL1*), HLA, *IL13* i *C11orf30*, preklapaju sa lokusima atopijskog

dermatitisa i astme, odnosno, alergijskog rinitisa.

Statističkom analizom latentne klase potvrđeno je postojanje fenotipa prolaznog i perzistentnog šištanja (*eng.* - wheezing). Identifikovan je nov fenotip *wheezing*-a u srednjem životnom dobu koji je snažno povezan sa atopijom i astmom u uzrastu od 8 godina. Međutim, nijedna studija preseka niti longitudinalna studija, kojom su ispitivana deca sa respiratornim simptomima u detinjstvu, nije uspela da predvidi ispoljavanje astme kasnije u životu. Analizom čitavog genoma, identifikovani su lokusi na hromozomu 17k12-21 (*ORMDL3* i *GSDMB*) kao faktori rizika za pojavu astme u detinjstvu. Ovi lokusi nisu povezani sa atopijom i astmom u odraslom životnom dobu. Izgleda da i ostali otkriveni lokusi povećavaju rizik za nastanak astme i kod dece i kod odraslih dok postojanje gena za atopiju ne objašnjava nastanak astme u detinjstvu.

Bolje poznavanje genetskih činilaca za nastanak astme bi moglo da poboljša lečenje ovih bolesnika i unapredi mere prevencije. U skladu sa ovim su i doprinosi u oblasti farmakokinetike i otkriće dve varijante u genu *GLCCI1* povezane sa odgovorom na inhalacione kortikosteride u astmi (33).

Cistična fibroza

Cistična fibroza je monogenska bolest koja se nasleđuje autozomno recesivno a javlja pretežno kod osoba bele rase. U Evropi se približno jedno od 2000-4000 novorođene dece rađa sa ovom bolešću, a u našoj zemlji se incidencija procenjuje na 1:3500 (34). Da bi se manifestovala, bolesnik mora da nasledi defektne alele gena od oba roditelja za protein koji je označen sa CFTR (eng. cystic fibrosis transmembrane regulator), transmembranski kanal smešten u apikalnoj membrani epitelnih ćelija koji ima ulogu u transportu jona hlorida i bikarbonata (35).

Gen za CFTR se nalazi na dugom kraju sedmog hromozoma na poziciji q31.2. Do danas je nađeno više od

1900 varijacija u sekvenci gena CFTR od kojih samo 20 ima učestalost veću od 0,1%. Najčešća od njih je mutacija F508del sa frekvencijom alela oko 90% (36). Sve mutacije uglavnom mogu da se svrstaju u jednu od šest klasa mutacija. Disfunkcija CFTR ima za posledicu poremećaj ravnoteže u epitelskoj sekreciji više organa i organskih sistema – gastrointestinalnog, egzokrinog pankreasa, jetre i respiratornog sistema. Ipak, najznačajnije su poznate manifestacije bolesti vezane za respiratorni sistem.

U prvoj polovini 20. veka, 70% dece obolele od cistične fibroze umiralo je u prvoj godini života da bi već krajem veka prosečno preživljavanje u nekim zemljama bilo 30 godina (37,38). Danas, kada sve veći broj obolelih do-

življava odraslo doba, raste interesovanje za istraživanjima svih aspekata cistične fibroze a posebno za terapiju. Još od otkrića gena za cističnu fibrozu 1989. godine, istraživanja su imala za cilj da omoguće lečenje kojim bi se modifikovao osnovni poremećaj u ovoj bolesti (35). Istraživana je i razvijana genska terapija i mali molekuli za korekciju poremećaja jonskog transporta. Jedan od takvih modulatora, potencijator CFTR, skoro je registrovan za kliničku primenu kod bolesnika koji bar na jednom alelu imaju tzv. besmisleni (eng. missense) mutaciju G551D. Proizvodnja ovog leka je odličan primer korišćenja farmakogenetike u personalizovanoj medicini.

Arterijska plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija se definiše kao porast srednjeg pritiska u *a. pulmonalis* na ≥ 25 mmHg određenog u mirovanju kateterizacijom desnog srca (39). Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je retka. Javlja se sa prevalencijom od 15-50 na milion stanovnika u zapadnoj Evropi, pri čemu je prevalencija idiopatske PAH u francuskom registru 6/milion stanovnika, a incidencija 2/milion. Pre ere savremenih terapijskih sredstava, prosečno preživljavanje obolelih od idiopatske PAH bilo je 2,8 godina (40).

Prema patološkim, patofiziološkim i terapijskim osobenostima, PAH se danas klasifikuje u pet grupa, u kojima svi entiteti, nezavisno od etiologije, imaju jedinstvene poznate patološke odlike. U okviru nove kliničke

klasifikacije, u prvu grupu su svrstani PAH koja odgovara idiopatskoj, naslednoj i pridruženoj prekapilarnoj plućnoj hipertenziji: nasledne forme PAH obuhvataju klinički sporadičnu idiopatsku PAH sa mutacijama germinativnih ćelija i klinički ispoljene slučajeve u okviru porodice sa ili bez identifikovane mutacije (preko 100 opisanih porodica). U skladu sa tim, prethodni naziv porodična (eng - *familial*) PAH zamenjen je nazivom nasledna (eng - *heritable*) PAH zbog specifičnih genskih mutacija koje su otkrivene u sporadičnim slučajevima bez pozitivne porodične anamneze za PAH (41).

Dosadašnja istraživanja su pokazala značajnu povezanost PAH sa mutacijama na dva gena. Prvi je gen *BMPR2*

(eng - *bone morphogenetic protein receptor type 2*) a drugi iz porodice receptora *TGF- β* , *ALK1* (42) Identifikovano je više od 45 različitih mutacija *BMPR2*. Zbog nepotpune penetracije i pojave genetičke anticipacije, verovatno je da su za ispoljavanje PAH mutacije gena *BMPR2* neophodne, ali da same nisu dovoljne za pojavu bolesti (41,43). Segregaciona analiza je pokazala autozomno-dominantno nasleđivanje, pri čemu se bolest klinički ispoljava kod 10-20% nosilaca određene mutacije. Kao posledica anticipacije, u svakoj sledećoj generaciji bolest se javlja u mlađem životnom dobu i težoj kliničkoj formi (41). Nasledna PAH može da se ispolji u detinjstvu, kao i u odraslom dobu, a najčešće sredinom četvrte decenije.

Retke bolesti pluća

Histiocitoza Langerhansovih ćelija (eng. Langerhans cell histiocytosis - LCH) je bolest nepoznate etiologije, koja se javlja u 1-2 slučaja/milion stanovnika (44). Karakteriše se klonском proliferacijom i nenormalnom akumulacijom dendritičnih LC - u

lokalizovanoj formi (zahvaćen jedan sistem organa) koju organizam može da ograniči ili u vidu multisitemske bolesti, u kojoj jedna trećina bolesnika razvija poremećaj funkcije organa sa lošom prognozom (44-46)). Genetske alteracije na ćelijskom nivou

mogu da oštete mehanizme koji kontrolišu proliferaciju i apoptozu LC. Zahvaljujući savremenim tehnikama molekularne genetike, LCH je u fokusu istraživanja. Ispitivana je ekspresija i funkcijski značaj gena LC ćelija, ali su retko ispitivani geni koji su uklju-

čeni u ćelijski ciklus LC kao što su *p53*, *MDM2*, *p16*, *p21*, *ki-67* i *Bcl-2* (47). Još uvek nije sasvim jasna ekspresija ovih gena i njihov klinički značaj u LCH. Nedavno je objavljen prvi slučaj koji pokazuje povezanost između LCH i limfoproliferativne bolesti vezane za hromozom X (48). Analiza sekvence *SH2D1A* na mutacije koje dovode do disfunkcije T limfocita otkrila je zamenu CT na nukleotidu 462. Najnovije studije dovode u vezu ulogu *p53* i vaskularnog endotelnog faktora rasta (eng. vascular endothelial growth factor – VEGF) i patogenezu LCH.

Sindrom žutih noktiju (eng. yellow nail syndrome) karakterišu žuti ili zelenkasti distrofični nokti, koji su hiperkonveksni usled longitudinalne ili transverzalne zakrivljenosti, limfedem i poremećaji respiratornog sistema od kojih su najčešći bronhiektazije, a retko pleuralni izliv i/ili rinosinuzitis (49). Do danas nema jasnih dokaza da bi sindrom žutih noktiju bio genetski uslovljen. Međutim, činjenica da postoji neravnomerna distribucija prema polu, tj. da žene češće obolevaju, može da bude naznaka uticaja genetskih činilaca u

njegovom ispoljavanju. Osim toga, opisani su slučajevi porodične pojave ovog sindroma, njegova kongenitalna pojava, kao i udruženost sa malignitetom i sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Ovo ukazuje na polja u kojima je potrebno dodatno ispitivanje ovih povezanosti, koje mogu da doprinesu boljem razumevanju etiopatogeneze poremećaja. Savremena genetska ispitivanja se primenjuju i kod alveolarne proteinoze i drugih retkih bolesti pluća nepoznate etiologije.

Perspektiva i značaj budućih istraživanja

Na početku 21. veka, medicinska genetika postaje preventivna medicina budućnosti. Kod bolesti sa jasno poznatim genetskim poremećajem, ona omogućuje dijagnostički i personalizovani terapijski pristup. Kod bolesti nepoznate etiologije, naročito multifaktorijskih, i pored brojnih nastojanja, molekularna genetika nije donela jasan odgovor o jednom genu ili genima koji bi bili odgovorni za pojavu bolesti. Ovaj problem postaje značajan kada se pred lekare postavlja zadatak da brinu o ljudima naizgled dobrog zdravlja koji, možda, imaju genetske predispozicije da tek kasnije obole, katkad i od veoma teških bolesti. Problem kompleksnih bolesti nepoznate etiologije ne može da se reši samo pristupom pojedinačnom bolesniku, već analizom koja obuhvata i njegovu porodicu, okolinu, čitavu populaciju i ljudsku naseobinu. Nameće se potreba za daljim usavršavanjem i primenom

kvantitativno-genetičkog pristupa u hroničnim plućnim bolestima, koji je neophodan i komplementaran svim drugim pristupima koji se danas primenjuju (6).

Istraživanja u polju genetike plućnih bolesti donela su veliki napredak tokom poslednje decenije. Razumevanje genetskih karakteristika karcinoma pluća imalo je za posledicu novu klasifikaciju NSCLC, drugačiju citološku i histološku dijagnostiku adenokarcinoma i uvođenje obaveznih genetskih analiza u kliničkoj praksi za pojedine podtipove. Sa druge strane, zahvaljujući epigenetskim istraživanjima, znamo da utvrđivanje genetskog profila osoba sa povećanim rizikom za nastanak tumora pluća može da pomogne u sagledavanju biološke osnove tumorigeneze ali i doprinese prevenciji i lečenju ove bolesti. I pored brojnih istraživanja i rezultata, nastojanje da se u drugim

hroničnim nezaraznim bolestima pluća otkrije jedan gen ili geni koji bi bili odgovorni za pojavu bolesti nisu doveli do rezultata. Razlog za ovo je, najverovatnije, činjenica da se u nastanku bronhijalne astme, hronične opstruktivne bolesti pluća, sa izuzetkom retke pojave deficita α -1 antitripsina, sarkoidoze i nekih retkih bolesti pluća, ne radi o jednom odgovornom genu ili genima već, verovatnije, o pleiotropnom efektu nekoliko (ili više) gena u nastanku bolesti. Neophodna su nova istraživanja, koja bi uzela u obzir kompleksnu prirodu hroničnih plućnih bolesti kao posledice izmenjene genetičko-fiziološke homeostaze organizma i njegove norme reakcije koje utiču na smanjenu adaptabilnost individue na dejstvo činilaca spoljašnje sredine koja vodi u bolest (6,7). U tom smislu se očekuje dragocen doprinos novih istraživanja adaptivnih svojstava organizma (50).

Zaključak

Savremeni brzi razvoj genetike neprekidno daje nove rezultate izučavanja etiologije mnogih bolesti, čak i onih za čiju se etiologiju do skoro smatralo da se na skali nasleđe – spoljašnji faktori nalaze znatno bliže ovom drugom uticajnom delu spektra. Dalje usavršavanje populaciono-genetičkog pristupa u proučavanju etiologije bolesti, naročito onih ne-

poznatog uzroka, obogaćeno uključivanjem u istraživanje i bioloških markera, moglo bi da doprinese primarnoj i sekundarnoj prevenciji bolesti. Iz ovoga bi proistekla mogućnost novih pogleda na etiopatogenezu i specijalnog informisanja pojedinih osoba u smislu izbegavanja štetnih egzogenih faktora i selekcionisani pristup u ranom otkrivanju bolesti.

Napomena

Rad je podržan od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije ugovorom br. 175095, 2011-2014. Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Značaj genetskih činilaca u ispoljavanju i toku plućnih bolesti, na 42. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 13.12.2013. godine.

Literatura

1. Zissel, G. (2011) Genetics. In: Palange, P., Simonds, A. Respiratory Medicine ERS Handbook. Sheffield: European Respiratory Society, 2-6.
2. Nelson, H.H., Marsit, C.J., Christensen, B.C., Houseman, E.A., Konic, M., Wiemels, J.L., et al. (2012) Key epigenetic changes associated with lung cancer development: results from dense methylation array profiling. *Epigenetics*; 7(6):559-566.
3. Konic, M., Stojisic, J., Jovanovic, D., Bunjevacki, V., Ognjanovic, S., Kuriger, J., et al. (2012) Aberrant promoter methylation of CDH13 and MGMT genes is associated with clinicopathologic characteristics of primary non-small cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer*; 13(14):297-303. doi: 10.1016/j.clc.2011.11.003.
4. du Bois, R.M., Beirne, P.A., Anevclavis, S.E. (2005) Genetics. *Eur Respir Mon*, 32, 64-81.
5. Radenović-Petković, T., Pejčić, T., Ristić, L., Nastasijević-Borovac, D., Radović, M., Đorđević, S. (2013) Genetika sarkoidoze. *Med Pregl*; 66 (Suppl 1): 7-11.
6. Marinković, D., Cvjetičanin, S. (2013) Anthropogenetic homozygosity and adaptive variability: HRC-test in studies of human populations. Belgrade: SASA, Department of Chemical and Biological Sciences.
7. Pesut, D.P., Marinkovic, D.M. (2009) Lung cancer and pulmonary tuberculosis – a comparative population-genetic study. *Balk J Med Genet*; 12(2):45-52.
8. Adamson, R.T. (2013) Biomarkers and molecular profiling in non-small cell lung cancer: an expanding role and its managed care implications. *Am J Manag Care*; 19(19Suppl):s398-404.
9. Chen, Y.M. (2013) Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Chin Med Assoc*; 76(5):249-257.
10. Er, T.K., Lin, C.W., Liu, T.C., Chen, C.C., Wang, L.H., Hsieh, L.L., et al. (2014) Increase EGFR mutation detection rate in lung adenocarcinoma by real-time PCR screening followed by direct sequencing. *Diagn Mol Pathol*; [Epub ahead of print]
11. Gridelli, C., de Marinis, F., Cappuzzo, F., Di Maio, M., Hirsch, F.R., Mok, T., et al. (2013) Treatment of advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or ALK gene rearrangement: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Clin Lung Cancer* [Epub ahead of print]
12. Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M., Jenkins, C.R., Hurd, S.S. (2001) GOLD Scientific Committee: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: 12561276.
13. Nagorni-Obradović, Lj., Pešut, D. (2012) Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Stanković I. Urednik. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Niš; 57-63.
14. Murray, C.J.L., Lopez, A.D. (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*; 349: 1498-1504.
15. Weatherall, M., Shirtcliffe, P., Travers, J., Beasley, R. (2010) Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2010; 36:472-474.
16. Kitaguchi, Y. (2006) Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med*; 174:2-1752.
17. Stoller, J.K., Aboussouan, L.S. (2005) Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*; 365(9478): 2225-2236.
18. Topic, A., Stankovic, M., Divac-Rankov, A., Petrović-Stanojević, N., Mitic-Milicic, M., Nagorni-Obradovic, L., et al. (2012) Alpha-1-antitrypsin deficiency in Serbian adults with lung diseases. *Genet Test Mol Biomarkers*; 16(11):1282-6.
19. Mordwinkin, N.M., et al. (2007) Aralast: an alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother*; 8(15): 2609-2614.
20. Castaldi, P.J., et al. (2010) The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*; 19(3): 526-534.
21. Pillai, S.G., Ge, D., Zhu, G., Kong, X., Shianna, K.V., Need, A.C., et al. (2009) A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Two Major Susceptibility Loci. *PLoS Genet*; 5(3): e1000421
22. Young, R.P., Hopkins, R.J., Hay, B.A., Whittington, C.F., Epton, M.J., Gamble, G.D. (2011) FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer – evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *Appl Clin Genet*; 4 1-10.
23. Cho, M.H., Boutaoui, N., Klanderma, B.J., Sylvia, J.S., Ziniti, J.P., Hersh, C.P., et al. (2010) Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*; 42(3):200-202.
24. Wenzel, S.E. (2012) Tissue-based and bronchoalveolar lavage-based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*; 32(3):401-411.
25. Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R. (2007) Global Burden of Asthma. Wellington (New Zealand)-Southampton (United Kingdom): Global Initiative for Asthma. Available at <http://www.ginasthma.com/GinaBurdenReport2007.pdf>. Assessed January 24th 2014.
26. Pešut, D.P., Bulajić, M.V., Nagorni-Obradović, Lj.M., Grgurević, A.D., Gledović, Z.B., Ponomarev, D.R., et al. (2011) Asthma mortality in Serbia – a 30-year analysis. *Respir Med*; 105 (Suppl 1): S51-S54.
27. Milenković, B., Bošnjak-Petrović, V. (2007) Program samolečenja astme. *Srp Arh Celok Lek*; 135(3-4): 147-52.
28. Janssen, L.J. (2009) Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? *Eur Respir J*; 33: 11-20.
29. Teerlink, C.C., Hegewald, M.J., Cannon-Albright, L.A. (2007) A Genealogical Assessment of Heritable Predisposition to Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*; 176: 865-870.
30. Tomic, V., Jankovic, S., Marinkovic, D. (1994) Genetic homozygosity and the occurrence of allergic bronchial asthma. *Genetika*; 26:51-56.
31. Stunk, R.C. (1989) Identification of the fatality – prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 83:477-85.
32. Vercelli, D. (2008) Advances in asthma and allergy genetics in 2007. *J Allergy Clin Immunol*; 122(2):267-271.
33. Slager, R.E., Hawkins, G.A., Li, X., Postma, D.S., Meyers, D.A., Bleecker, E.R. (2012) Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*; 33(3): 431-443.
34. Korać, D. (1980) Medicinska genetika u kliničkoj praksi. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 45-50.
35. Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B., Alon, N., Plavsic, N., Chou, J.L., et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*; 245:1066-1073.
36. Zielinski, J. (2000) Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*; 67:117-133.
37. Dodge, J.V., Morison, S., Lewis, P.A., et al. (1997) Incidence, population and survival of cystic fibrosis in the UK (1968-95). *Arch Dis Child*; 77:493-496.
38. Anderson, D.K. (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*; 56:344-399.
39. Galie, N., et al. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Respir J*; 34: 1219-1263.
40. D'Alonzo, G.E., et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med*; 115:343-349.
41. Farber, H.W., Loscalzo, J. (2004) Pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med*; 351:1655-1665.
42. Deng, Z., Morse, J.H., Slager, S.L., et al. (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*; 67:737-44.
43. Loscalzo, J. (2001) Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*; 345:367-71.
44. Stocks-Schlaeder, M., Sucker, C. (2006) Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*; 76:363-368.
45. Allen, T.C. (2008) Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases: a review. *Arch Pathol Lab Med*; 132(7):1171-81.
46. Stjepanović, M.I., Pešut, D.P., Adžić, T.N., Raljević, S.V. (2012) Advanced Langerhans Cell Histiocytosis – a case report of a rare disease. *HealthMed*; 6(4): 1459-1463.
47. Kim, S.Y., Kim, H.J., Park, M.R., Koh, K.N., Im, H.J., Lee, C.H., et al. (2010) Role of p16 in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Korean J Hematol*; 45 (4): 247-52. Epub 2010 Dec 31.
48. Zhang, X., Zhu, D., Lan, H., Yu, L., Peng, W., Mei, Y., et al. (2010) Langerhans cell histiocytosis, a new clinical phenotype of x-linked lymphoproliferative disease? *Eur J Med Genet*. [Epub ahead of print]
49. Raljević, S.V., Pešut, D.P., Stjepanović, M.I., Buha, I.B. (2012) Yellow nail syndrome: recurrent pleural effusion in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *HealthMed*; 6(2): 640-642.
50. Zunic, S. (2013) Lupus erythematosus cell phenomenon in pediatric bronchoalveolar lavages: possible manifestation of early radioadaptive response in radiation induced alveolitis. *J Biol Regul Homeost Agents*; 27(2):389-398.

¹Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Vojnomedicinska akademija, Beograd

³Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

METABOLIČKI SINDROM I KOMBINOVANA VISOKO AKTIVNA ANTIRETROVIRUSNA TERAPIJA

METABOLIC SYNDROME AND COMBINED HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

Gordana Dragović¹, Dragana Malović², Đorđe Jevtović³

Sažetak

Metaboličke komplikacije koje podrazumevaju pojavu dislipidemije, insulinske rezistencije i poremećaj distribucije telesnih masti, odnosno lipodistrofiju, koja se manifestuje perifernim gubitkom potkožnog masnog tkiva i centralnom gojaznošću, relativno su česte kod pacijenata inficiranih virusom humane imunodeficiencije (human immunodeficiency virus-HIV), koji se leče visokom aktivnom antiretrovirusnom terapijom (highly active antiretroviral therapy-HAART). Nastanak metaboličkih komplikacija doprinosi povećanju rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (koronarna bolest, akutni infarkt miokarda) i cerebrovaskularnih oboljenja, sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Metabolički sindrom je posledica dinamičkog odnosa virusa HIV-a i domaćina, na koji utiču karakteristike samog virusa, genetske karakteristike domaćina, faktori sredine, kao i sam HAART. Potencijal antiretrovirusnih lekova da indukuju pojavu metaboličkog sindroma se razlikuje među lekovima iste klase, kao i među različitim klasama lekova. Zato se pred lekare kao izazov postavlja razvoj algoritama za skrining, predviđanje, prevenciju i lečenje kardiovaskularnih bolesti sa HIV-om, što zahteva nova istraživanja u ovoj oblasti.

KLjučne reči: HIV, AIDS, visoko aktivna antiretrovirusna terapija, metabolički sindrom, kardiovaskularni rizik, akutni infarkt miokarda

Summary

Metabolic complications, including dyslipidemia, insulin resistance, and altered fat distribution, (i.e. lipodistropy), which is manifested as a loss of subcutaneous fat and a relative increase in central fat, are common in adults infected with human immunodeficiency virus (HIV) who are receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). These metabolic complications increase the risk of cardiovascular disease (coronary disease, acute myocardial infarction) and cerebrovascular disease, increasing morbidity and mortality in this population. Metabolic syndrome is the consequence of the dynamic relationship between HIV virus and a host, which is influenced by the viral characteristics, genetic factors of a host, environmental factors, and the HAART. The potential to induce metabolic syndrome varies among antiretroviral drugs from of the same class, as well as between different classes of drugs. The development of algorithms for the screening, prediction, prevention and treatment of cardiovascular disease is the new challenge for the doctors and requires new studies in this area.

Key words: HIV, AIDS, highly active antiretroviral therapy, metabolic syndrome, cardiovascular risk, acute myocardial infarction.

Uvod

Epidemija AIDS-a (*acquired immunodeficiency syndrome*) ima karakteristike svetske pandemije. Od 1981. godine, kada su registrovani prvi slučajevi do tada nepoznate bolesti, do kraja 2012. godine u svetu je registrovano 35.3 miliona ljudi inficiranih virusom HIV-a (*human immunodeficiency virus*) (1).

Ključna godina u lečenju AIDS-a je bila 1996, kada je započeta primena kombinovane visoko aktivne antiretrovirusne terapije (*highly active antiretroviral therapy*-HAART), odnosno primena kombinacije tri ili više antiretrovirusnih lekova različitog mehanizma dejstva (2-4). Do sada je u svetu registrovano ukupno 27 lekova, koji se klasifikuju u 5 grupa, na osnovu različitog mehanizma dejstva:

- 1. Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NIRT):** zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanozin (ddl), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), emtricitabin (FTC) i tenofovir (TDF).
- 2. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNIRT):** nevirapin (NVP), delavirdin (DLV), efavirenz (EFV), etravirin (TMC-125) i rilpivirin (TMC-278).
- 3. Proteazni inhibitori (PI):** sakvinavir (SQV), ritonavir (RTV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FOS), atazanavir (ATV), tipranavir (TPV) i darunavir (TMC-114).
- 4. Inhibitori fuzije HIV-a:** enfuvirtid (klasični inhibitor fuzije; peptid T-20) i maravirok (antagonista CCR5 receptora).

5. Inhibitori virusne integraze: raltegravir i dolutegravir.

Primenom HAART-a došlo je do značajnog smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod osoba inficiranih HIV-om, zbog intenzivne supresije virusne replikacije i posledičnog oporavka imunskog sistema (5,6). Primenom HAART-a, AIDS je postao hronično infektivno oboljenje, koje se prati, leči i kontroliše dugi niz godina, veoma često i nekoliko decenija. Sa produženjem životnog veka pacijenata sa HIV infekcijom od značaja je postalo praćenje neželjenih efekata HAART-a, među kojima se posebno izdvajaju poremećaj metabolizma lipida, periferna lipoatrofija i visceralna lipohipertrofija, zajednički označene kao lipodistrofija i insulinska rezistencija. Dislipidemija, lipodistrofija i insulinska rezistencija zajedno čine metabolički sindrom, koji dodatno doprinosi povećanju koronarnog i kardiovaskularnog rizika, kao i rizika od pojave akutnog infarkta miokarda kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Na nastanak i razvoj metaboličkih komplikacija ne utiče samo primena HAART-a (tabela 1). Sve više se utemeljuje mišljenje da je metabolički sindrom posledica dinamičkog odnosa virusa HIV-a i domaćina, na koji utiču karakteristike samog virusa, genetske karakteristike domaćina, faktori sredine, kao i sam HAART (7).

Američki nacionalni program za edukaciju o holesterolu (*The National Cholesterol Education Program*, NCEP)

Tabela 1. (Modifikovano prema: Anuurad, i sar., 2009 (7))

METABOLIČKI POREMEĆAJI KOJI SU U VEZI SA HIV INFEKCIJOM
1. Kaheksija/mršavljenje Gubitak telesne težine Hronična slabost Dijareja Povremeno ili konstantno povišenje telesne temperature
2. Dislipidemija Povišena koncentracija triglicerida Snižena koncentracija HDL holesterola Snižena koncentracija LDL (<i>low density lipoprotein</i>) holesterola Povišena koncentracija VLDL (<i>very low density lipoprotein</i>) holesterola
3. Povišena koncentracija TNF- α (<i>tumor necrosis factor</i>)
4. Osteoporoza
5. Izmenjen metabolizam glukoze
6. Promene u imunom sistemu i izmenjena koncentracija citokina

je definisao metabolički sindrom (MS) na osnovu kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih parametara (8). Prema ovoj definiciji, MS se dijagnostikuje ako je prisutno tri od pet faktora rizika: obim struka veći od 88 cm kod žena i 102 cm kod muškaraca; koncentracija triglicerida u plazmi veća od 1,7 mmol/L; koncentracija HDL (*high density lipoprotein*) holesterola manja od 1,2 mmol/L kod žena ili manja od 1,0 mmol/L kod muškaraca; glikemija veća od 6,1 mmol/L ili vrednosti krvnog pritiska veće od 130/85 mmHg (8).

Sindrom lipodistrofije

Sindrom lipodistrofije obuhvata klinička stanja koja se karakterišu poremećenom distribucijom telesnih masti. To su lipoatrofija (gubitak potkožnog masnog tkiva), lipohipertrofija (povećanje visceralnog masnog tkiva), i kombinacija ova dva stanja (9, 10).

Klinički, lipoatrofija je najuočljivija na licu, gde se produbljuju nazolabijalne brazde, na ekstremitetima i glutealnoj regiji. Lipohipertrofija se manifestuje značajnim uvećanjem visceralnog masnog tkiva, što za posledicu ima povećanje obima struka, dorzocervikalnog masnog tkiva (bizonska grba, "buffalo hump"), jedno-

stranom ili obostranom ginekomaštijom kod muškaraca i povećanjem grudi kod žena (11) (slika 1). Takođe se javljaju i mnogobrojni lipomi, uvećanje supraklavikularnih masnih jastučića i akumulacija masnog tkiva na prednjoj strani vrata (12).



a



b



c



d



e



f

Slika 1. Klinička slika lipodistrofije: 1a/1b facijalna lipoatrofija, 1c/1d visceralna lipohipertrofija, 1e bizona grba, 1f lipoatrofija na ekstremitetima
Picture 1. Clinical features of lipodystrophy: 1a/1b facial lipoatrophy, 1c/1d visceral lipohypertrophy, 1e buffalo hump, 1f lipoatrophy of the extremities

U dosadašnjim studijama preseka učestalost lipodistrofije je iznosila 11-83%. Na pojavu lipodistrofije najčešće utiču karakteristike ispitanika (ženski pol, starost pacijenata preko 40 godina), vrsta i dužina primene antiretrovirusne terapije (13, 14).

Lipodistrofija je najčešće povezana sa primenom pojedinih klasa antiretrovirusnih lekova, pri čemu stepen lipodistrofije zavisi od vrste primenjenih lekova i dužine trajanja terapije (15). Nukleozidni inhibitori izazivaju lipodistrofiju mehanizmom mitohondrijske toksičnosti u čijoj osnovi je poremećaj strukture i/ili nivoa mitohondrijske dezoksiribonukleinske kiseline (mtDNK), usled inhibicije enzima mitohondrijske polimeraze-gama. Posledica toga je poremećena diferencijacija adipocita, njihova češća apoptoza i posledično smanjenje njihovog broja (16). Lekovi iz grupe PI onemogućavaju nor-

malan transport sterol regulatornog element-vezujućeg proteina 1 (*sterol regulatory enhancer-binding protein 1*, SREBP-1), iz jedra u citoplazmu, zbog čega izostaje njegovo dejstvo, što se odražava na normalnu diferencijaciju ćelija masnog tkiva (17). Na nastanak i razvoj lipodistrofije utiče i sama HIV infekcija, u toku koje dolazi do povećanja sinteze brojnih citokina, koji doprinose razvoju metaboličkih komplikacija. Među citokinima koji su povezani sa nastankom lipodistrofije izdvajaju se TNF- α i IL-6 (18). Za TNF- α je dokazano da inhibira lipogenezu i stimuliše lipolizu, što remeti ravnotežu između ova dva procesa i često uzrokuje poremećenu distribuciju telesnih masti.

Lekovi čija primena najčešće dovodi do pojave lipodistrofije su timidinski analozi kao podgrupa NIRT-a, naročito primena stavudina (d4T) (19-21). Tenofovir i abakavir iz grupe NIRT-a

(22-25) i atazanavir iz grupe PI, imaju slabiji potencijal za nastanak lipodistrofije (26). Potencijal lekova iz grupe NNIRT za nastanak i razvoj lipodistrofije zavisi od drugih antiretrovirusnih lekova koji se primenjuju sa njima u protokolu (27). Primena novijih antiretrovirusnih lekova iz grupe inhibitora fuzije i inhibitora integraze, praćena je ređom pojavom lipodistrofije (28, 29).

Još uvek nema idealnog terapijskog tretmana za lečenje morfoloških promena prisutnih kod lipodistrofije. Do sada je ispitivano više terapijskih opcija poput vežbanja, promene načina ishrane, smanjenja izloženosti pojedinim antiretrovirusnim lekovima, primena specifičnih lekova i kozmetičkih tretmana, pri čemu je svaka od navedenih metoda pokazala različit stepen uspešnosti (27).

Dislipidemije

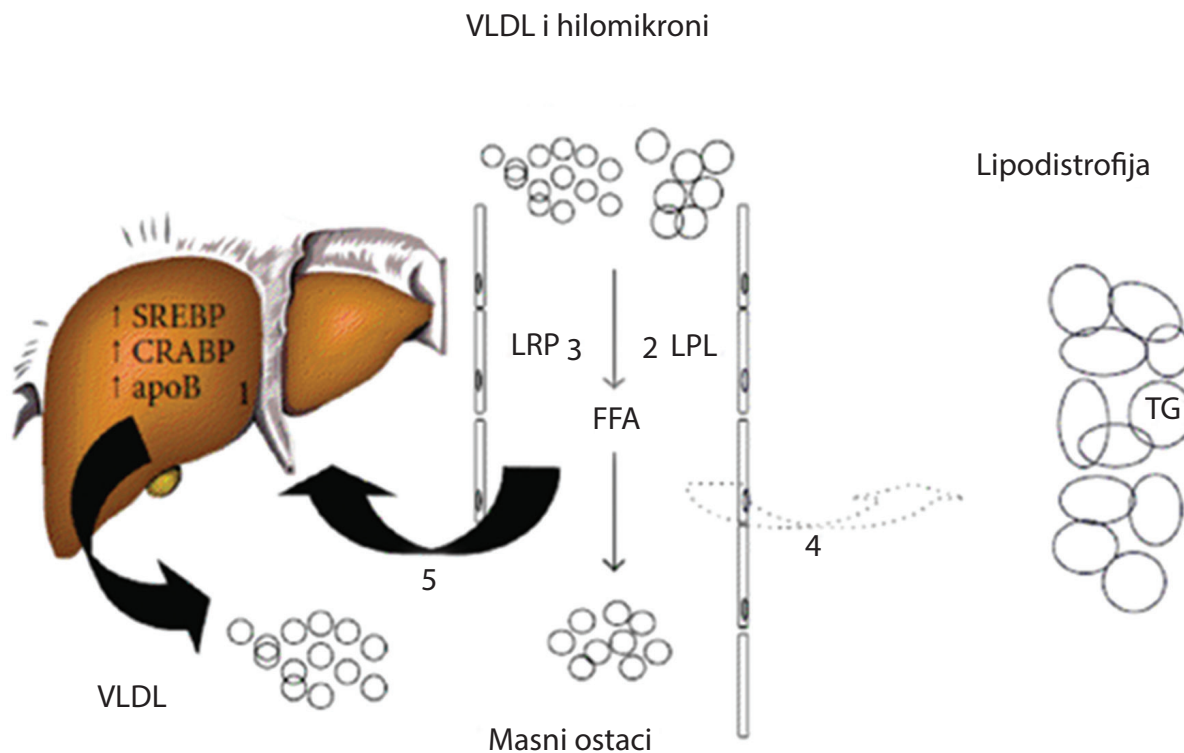
Metabolizam masti je značajno poremećen kod pacijenata sa HIV infekcijom, kako kod onih kod kojih još nije započeto lečenje, tako i kod onih na HAART-u (30). HIV-om inficirani pacijenti češće imaju snižene vrednosti ukupnog holesterola, LDL-a (low density lipoprotein) i HDL-a (highly density lipoprotein) i povišene vrednosti triglicerida, u odnosu na pacijente bez HIV infekcije (31). Kod pacijenata sa HIV-infekcijom lečenih HAART-om prisutna je povišena koncentracija ukupnog holesterola i LDL-a, snižena koncentracija HDL-a i hipertrigliceridemija.

Tako je prema rezultatima D:A:D (Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study) studije, učestalost hiperholesterolemije (>6,2 mmol/L), hipertrigliceridemije (>2,3 mmol/L) i niskog HDL-a (<0,9 mmol/L) iznosila je redom 10-27%, 23-40% i 15-27%, u zavisnosti od primenjenog antiretrovirusnog protokola (32).

U osnovi dislipidemije kod pacijenata sa HIV infekcijom na terapiji HAART-om nalazi se više patogenetskih mehanizama koji se prepliću i međusobno pojačavaju. Kao posledica sistemskog inflamatornog odgovora na perzistentnu virusnu infekciju, raste koncentracija interferona alfa (33), što uzrokuje smanjenje aktivnosti lipoproteinske i hepatičke lipaze i posledično smanjenje klirensa triglicerida iz plazme (34).

Lekovi iz grupe PI deluju različito na različita tkiva pri čemu indukuju pojavu dislipidemije. Tokom primene ovih lekova, protein SREBP-1, protein koji u mnogim tkivima reguliše ekspresiju gena odgovornih za metabolizam masti, ostaje unutar jedra, zbog izostanka njegovog premeštanja u citoplazmu (35). Jedna od predloženih pretpostavki o uticaju PI na nastanak dislipidemije se zasniva na strukturalnoj sličnosti između katalitičke regije HIV-1 proteaze, ključnog mesta dejstva ovih lekova, i dva homologna

proteina uključena u metabolizam lipida: citoplazmatični protein tipa 1 koji se vezuje za retinoičnu kiselinu (cytoplasmatic retinoic acid-binding protein type-1, CRABP-1) i protein niske gustine vezan za lipoproteinski receptor (low density lipoprotein-receptor related protein, LRP). CRABP-1 je izuzetno važan za normalno funkcionisanje procesa diferencijacije i proliferacije adipocita. Vezivanjem PI za CRABP-1 dolazi do inhibicije ovog proteina što onemogućava normalno funkcionisanje cele kaskade reakcija, što kao krajnji rezultat ima smanjenje broja adipocita, koje se morfološki manifestuje lipoatrofijom (36). Drugi protein, LRP, se u normalnim uslovima vezuje za lipoproteinsku lipazu (lipoprotein lipase, LPL) smeštenu na endotelu kapilara, uzrokujući hidrolizu slobodnih masnih kiselina (free fatty acids, FFA) od triglicerida i njihovo skladištenje u adipocitima. Vezivanje PI za protein niske gustine vezan za lipoproteinski receptor sprečava akumulaciju slobodnih masnih kise-



Slika 2. Šematski prikaz postprandijalnog metabolizma TG i FFA
Picture 2. Schematic presentation of postprandial metabolism of TG and FFA

lina u adipocitima, zbog čega raste njihova serumska koncentracija, što dovodi do njihovog nagomilavanja u drugim tkivima, poput jetre, uzrokujući povećanje hepatičke lipogeneze i posledične hiperlipidemije (37).

Nastanak lipodistrofije i dislipidemije je povezan i međusobno uslovljen. Potkožno masno tkivo se može smatrati „metaboličkim odvodom“, koji sprečava akumulaciju štetne ektopične masti (38-40). Periferna lipodistrofija, često prisutna kod pacijenata sa HIV infekcijom, ima za posledicu smanjenje ukupnog skladišnog kapaciteta masnog tkiva, zbog čega se cirkulišuće masti, slobodne masne kiseline i trigliceridi, preusmeravaju na druga, „nemasna“ tkiva, poput jetre, skeletnih mišića, pankreasa i dr. Masno tkivo se može posmatrati i kao endokrini organ koji luči veliki broj citokina i bioaktivnih medijatora, često označavanih kao adipocitokini, koji utiču na homeostazu telesnih masti, inflamaciju i osetljivost na insulin (41, 42). Među adipocitokinima se po značaju izdvajaju adiponektin,

leptin, IL-6 i TNF- α . Smanjenje broja zrelih adipocita uzrokuje i smanjenje sekrecije adipocitokina.

U poslednje vreme se sve više utemeljuje mišljenje da na razvoj dislipidemije kod pacijenata sa HIV infekcijom veliki uticaj ima i postprandijalna lipemija. Šematski prikaz postprandijalnog metabolizma TG i FFA prikazan je na slici 2.

Naime, trigliceridi i slobodne masne kiseline se uglavnom sintetišu u postprandijalnoj fazi. Endogeni lipoproteini bogati trigliceridima (*triglyceride-rich lipoproteins*, TRL) (VLDL (*very low density lipoprotein*) koji sadrži apoB100 kao strukturalni protein) i egzogeni lipoproteini bogati trigliceridima (hilomikroni koji sadrže apoB48 kao strukturalni protein) nadmeću se za eliminaciju lipoproteinskom lipazom, enzimom koji hidrolizuje trigliceride u glicerol i slobodne masne kiseline, pri čemu kao ostatak nastaju aterogenetske čestice (43). Pošto je količina lipoproteinske lipaze ograničena, u postprandijalnoj fazi dolazi do nagomilavanja lipoproteina bogatih tri-

gliceridima. Masno tkivo igra ključnu ulogu u regulaciji koncentracije slobodnih masnih kiselina u postprandijalnom periodu, što čini supresijom njihovog oslobađanja u krvotok i stimulacijom absorpcije slobodnih masnih kiselina koje lipoproteinska lipaza oslobađa iz lipoproteina bogatih trigliceridima. Ovaj proces je poznat i kao put adipocitnog zarobljavanja slobodnih masnih kiselina (44). Kod pacijenata sa HIV infekcijom i prisutnom lipodistrofijom, zbog nedostatka adipocitnog zarobljavanja slobodnih masnih kiselina (45). Zbog svega toga raste koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi, što uzrokuje njihovo preusmeravanje na druga tkiva, sa svim već opisanim posledicama.

Tako lekovi iz grupe NIRT istim, već pomenutim mehanizmom mitohondrijske toksičnosti izazivaju dislipidemiju. Antiretrovirusni lekovi se međusobno razlikuju po tipu i stepenu ispoljene dislipidemije koju izazivaju (tabela 2).

Lečenje dislipidemije kod HIV-om inficiranih pacijenta, kao i u opštoj populaciji, podrazumeva vežbanje, primenu zdrave ishrane i terapiju lekovima za sniženje lipida, među kojima najznačajnije mesto zauzimaju statini, uz dodatni princip izmene

antiretrovirusne terapije, zamenom jednog antiretrovirusnog leka drugim (34).

Lečenje dislipidemije kod HIV-om inficiranih pacijenta, kao i u opštoj populaciji, podrazumeva vežbanje,

primenu zdrave ishrane i terapiju lekovima za sniženje lipida, među kojima najznačajnije mesto zauzimaju statini, uz dodatni princip izmene antiretrovirusne terapije, zamenom jednog antiretrovirusnog leka drugim (34).

Tabela 2. Efekat najvažnijih antiretrovirusnih lekova na lipidni status (Modifikovano prema: Feeney i Mallon, 2011 (35))
Table 2. The effect of the most important antiretroviral drugs on lipid status (Modified accord: Feeney and Mallon, 2011 (35))

ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI	UKUPAN HOLESTEROL	LDL HOLESTEROL	HDL HOLESTEROL	TRIGLICERIDI
PI + booster RTV				
Lopinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
Atazanavir	↑	↔/↑	↔/↓	↔
Fosamprenavir	↑	↑	↔/↓	↑↑
Sakvinavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑
Darunavir	↑	↑	↔/↓	↑
Tipranavir	↑↑	↑↑	↔/↓	↑↑↑
NNIRT				
Efavirenz	↑	↑	↑	↑
Nevirapin	↑	↑	↑↑	↔/↑
NIRT				
Tenofovir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	
Abakavir	↔/↑	↑	↑	↑
Lamivudin	↔	↔	↔	↔
Zidovudin	↑	↑	↑	↑↑
Stavudin	↑↑	↑↑	↑	↑↑
CCR5 INHIBITORI				
Maravirok	↔	↔	↔/↑	↔
INHIBITORI INTEGRAZE				
Raltegravir	↔/↑	↔/↑	↔/↑	↔

Lekovi koji su preporučeni kao prva terapijska linija su u crnom polju. ↑ povećavaju koncentraciju masti u serumu, ↔ ne utiču na koncentraciju masti u serumu, ↓ smanjuju koncentraciju masti u serumu. RTV- ritonavir.

Drugs which have been recommended as a first line therapy are in black field. ↑ increasing the serum concentration of lipids, ↔ do not affect the serum concentration of lipids, ↓ decreasing the serum concentration of lipids. RTV- ritonavir.

Insulinska rezistencija/dijabetes melitus tip 2

Poremećen metabolizam glukoze koji se manifestuje pojavom insulinske rezistencije, posledičnom hiperglikemijom i mogućim razvojem dijabetes melitusa tipa 2 (DMT2) se viđa kod pacijenata inficiranih HIV-om lečenih HAART-om (15).

Učestalost insulinske rezistencije kod pacijenata sa HIV infekcijom ne terapiji HAART-om iznosi čak i do 60% (46, 13).

Na nastanak i razvoj insulinske rezistencije i/ili dijabetes melitusa, utiče sama HIV infekcija, zbog direktnog

dejstva virusa, kao i individualne karakteristike pacijenta (godine, pol, genetska predispozicija i dr.), ali i sami antiretrovirusni lekovi svojim direktnim i/ili indirektnim dejstvom na metabolizam glukoze (47). Lekovi iz grupe NIRT izazivaju insulinsku rezistenciju već pomenutim i objašnjenim mehanizmom mitohondrijske toksičnosti. Nekoliko *in vitro* studija je utvrdilo prisustvo mutacija u pojedinim genima u mišićnim ćelijama pacijenata sa poremećenim metabolizmom glukoze i prisutnim dijabetes melitusom. To su geni koji kodiraju proteine koji

učestvuju u procesu oksidativne fosforilacije u mitohondrijama (48, 49). Lekovi iz grupe PI uzrokuju insulinsku rezistenciju remeteći normalan transport glukoze preko GLUT 4 (*glucose transporter 4*) transportnog proteina, pri čemu ne utiču na postreceptorski prenos signala (50).

Kod nekih pacijenata sa prisutnim DMT2 primena HAART-a je dovela do izlečenja DMT2, što može biti indirektan dokaz o direktnom dejstvu virusa na pankreas i sekreciju insulina (51, 52).

Rezultati D:A:D studije su pokazali da se novonastali DMT2 najčešće javlja pri lečenju stavudinom, lekom iz grupe NIRT. Terapija zidovudinom i didanozinom takođe dovodi do povećanja učestalosti dijabetesa, dok je

s druge strane, lečenje nevirapinom i ritonaviro, lekovima iz grupe PI, povezano sa ređom pojavom dijabetesa (46). Osim za navedenih pet lekova, studija nije pokazala značajniju povezanost između pojave dijabetesa

i ostalih antiretrovirusnih lekova (46). Za lečenje insulinske rezistencije i/ili dijabetesa melitusa tip 2 kod pacijenata sa HIV infekcijom najčešće se koriste bigvanidi i tiazolidini.

Kardiovaskularni rizik

Uspesna primena HAART-a u lečenju pacijenata sa HIV infekcijom doprinelo je produženju njihovog životnog veka. S druge strane, kod ovih pacijenata je istovremeno uočena učestala pojava koronarne bolesti (32), a kardiovaskularne bolesti su postale jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata (53).

Rezultati brojnih kliničkih studija su doprineli donošenju generalnog zaključka da je kod pacijenata sa HIV infekcijom značajno povećan rizik od nastanka i razvoja kardiovaskularnih bolesti. Retrospektivne kohortne studije i studije koje su analizirale registre obolelih, a koje su pored pacijenata sa HIV infekcijom uključivale i zdrave kontrolne grupe, došle su do zaključka da je prosečno za 1,5-2 puta češći nastanak koronarne bolesti u grupi pacijenata sa HIV infekcijom u odnosu na opštu populaciju (kontrolnu grupu) (54, 55).

Povećan kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa HIV infekcijom može biti posledica prisustva i uticaja tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika. Među tradicionalnim faktorima rizika, po značaju se izdvajaju životna dob, pušenje, pojava dislipidemija, poremećen metabolizam glukoze, insulinska rezistencija, dijabetes melitus tip 2 i porodična istorija kardiovaskularnih bolesti (15, 32).

Netradicionalni faktori rizika su oni koji su karakteristični za populaciju pacijenata sa HIV infekcijom koji se leče antiretrovirusnim lekovima. Ovi faktori rizika su posledica direktnog uticaja HIV-a, inflamatorne reakcije koja je u osnovi HIV infekcije i pojedinih antiretrovirusnih lekova (15, 32).

Infekcija virusom HIV-a i antiretrovirusni lekovi koji se koriste u njenom lečenju, mogu značajno uticati na srce i krvne sudove (15). Pretpostavlja se da virus HIV-a ima direktan uticaj na srce i krvne sudove, ali su dokazi koji potvrđuju ovu pretpostavku oskudni (56). Makrofagi i druge ćelije inficirane virusom HIV-a kompromituju normalno funkcionisanje srca i krvnih sudova putem parakrinog i sistemskog oslobađanja inflamatornih citokina. Takođe, poremećaj metabolizma lipida sa istovremenim porastom koncentracija lipida u serumu, doprinosi formiranju aterosklerotskih plakova (15). I drugi metabolički poremećaji, insulinska rezistencija i lipodistrofija, utiču na endotelnu i miokardnu funkciju (15).

Potencijal za nastanak i razvoj koronarne bolesti se razlikuje ne samo među različitim klasama antiretrovirusnih lekova, već i među lekovima unutar iste klase. Rezultati D:A:D studije su pokazali da je primena indinavira i lopinavira zajedno sa bo-

oster dozom ritonavira, povezana sa češćim i izraženijim metaboličkim poremećajima, koji su u vezi sa statistički značajno povećanim relativnim rizikom od infarkta miokarda, dok nije zabeleženo povećanje relativnog rizika za nastanak infarkta pri primeni nevirapina i efavirenza. Među lekovima iz grupe NIRT, didanozin i abakavir su povezani sa statistički značajnim povećanjem relativnog rizika od infarkta miokarda, kako pri trenutnoj tako i pri njihovoj ranijoj primeni u terapiji (57).

U prevenciji kardiovaskularnih bolesti, kao i kod pacijenata bez HIV infekcije, posebna pažnja se posvećuje prekidu pušenja, prevenciji i lečenju hipertenzije, lečenju dislipidemija i insulinske rezistencije/dijabetesa melitusa tip 2. Pri lečenju pacijenata sa HIV infekcijom, kad god je moguće treba izbegavati primenu antiretrovirusnih lekova sa dokazanim uticajem na povećanje kardiovaskularnog rizika, naročito kada su već prisutni faktori rizika od koronarne bolesti. Ne treba zaboraviti da je primarni cilj lečenja uspostavljanje kontrole nad HIV infekcijom, sa smanjenjem viremije i normalizacijom imunoloških parametara. Strategije prevencije ne smeju nikad da ugroze ostvarenje ovog glavnog cilja.

Zaključak

Kod pacijenata sa HIV infekcijom, primena HAART-a povezana je sa promenama u telesnom sastavu, redistribucijom masnog tkiva, dislipidemijom i insulinskom rezistencijom. Poremećena distribucija adipoznog tkiva i izmenjena sekrecija adipocito-

kina može imati ključnu ulogu u razvoju hipertrigliceridemije i insulinske rezistencije. Pretpostavlja se da i HIV infekcija i HAART mogu dovesti do povećanja kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa HIV infekcijom. Kardiovaskularni rizik, kao neželjeni

efekat HAART-a, treba posmatrati iz perspektive velikog smanjenja mortaliteta od AIDS-a, ali ga je istovremeno moguće određenim intervencijama redukovati.

Literatura

- United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2013; 4.
- BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee. British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1997; 349:1086-1092.
- BHIVA Executive Committee. British HIV association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. *HIV Med* 2012; 2:1-85.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et al. Antiretroviral therapy of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308(4):387-402.
- Lok JJ, Bosch RJ, Benson CA et al. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24(12):1867-1876.
- Jevtović Dj, Salemović D, Ranin J, Pešić-Pavlović I, Korać M, Djurković-Djaković O. The prognosis of patients with dissociated virological and immunological response to HAART. *Biomed&Pharmacother* 2010; 10:692-6.
- Anurad E, Semrad A, Berglund. Human Immunodeficiency Virus and Highly Active Antiretroviral Therapy- Associated Metabolic Disorders and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(5):401-409.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III), final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-3421.
- Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(3):137-50.
- Shlay JC, Sharma S, Peng G, Gybert LC, Grunfeld C. The effect of individual antiretroviral drugs on body composition in HIV-infected persons initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(3):298-304.
- Meerkotter D. Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Radiol Case Rep* 2010; 4(7):34-40.
- Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldequer J, Villaroya F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14(2):112-23.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353:2093-9.
- Cabrero E, Griffa L, Burgos A. Prevalence and impact of body physical changes in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy: results from a study on patient and physician perception. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24(1):5-13.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med* 2005; 353:48-62.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-5.
- Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359:1026-31.
- Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286:E261-E271.
- Domingo P, Cabeza MC, Pruvost A, et al. Relationship between HIV/Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)-Associated Lipodystrophy Syndrome and Stavudine-Triphosphate Intracellular Levels in Patients with Stavudine-Based Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2010; 50(7):1033-40.
- van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, et al. Prevalence of lipotrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antivir Ther* 2004; 9:385-393.
- Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:971-9.
- Ribera E, Paradiñero JC, Curran A, et al. Improvements in Subcutaneous Fat, Lipid Profile, and Parameters of Mitochondrial Toxicity in Patients with Peripheral Lipotrophy When Stavudine is Switched to Tenofovir (LIPOTEST Study). *HIV Clin Trials* 2008; 9(6):407-417.
- Ribera E, Larrousse M, Curran A, et al. Impact of switching from zidovudine/lamivudine to tenofovir/emtricitabine on lipotrophy: the RECOMB study. *HIV Med* 2013; 14(6):327-36.
- McComsey GA, O'Riordan M, Choi J, et al. Mitochondrial function, inflammation, fat and bone in HIV lipotrophy: randomized study of uridine supplementation or switch to tenofovir. *Antivir Ther* 2012; 17(2):347-53.
- Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, non-nucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23(9):1109-18.
- Minami R, Yamamoto M, Takahama S, Ando H, Miyamura M, Suematsu E. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother* 2011; 17(2):183-8.
- Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldeguer J, Villaroya F, Martinez E. Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14(2):112-23.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir-based versus efavirenz-based regimens in treatment-naïve HIV-1 infected patients: efficacy, durability, subgroup, safety and metabolic analyses through 96 weeks of follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:39-48.
- Cooper DA, Cordery DV, Reiss P, et al. The effects of enfuvirtide therapy on body composition and metabolic parameters over 48 weeks in the TORO body imaging substudy. *HIV Med* 2011; 12(1):31-9.
- Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2011; 13(1):49-56.
- Anastos K, Lu D, Shi Y, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents, and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:34-42.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from D:A:D study. *AIDS (London, England)* 2003; 17:1179-1193.
- Grunfeld C, Dinarello CA, Feingold KR. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and interferon alpha stimulate triglyceride synthesis in HepG2 cells. *Metabolism* 1991; 40:894-8.
- Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated Dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med* 2011; 5:49-63.
- Bengochea-Alonso MT, Ericsson J. SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19:215-22.
- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351(9119):1881-1883.
- den Boer MA, Berbee JF, Reiss P, et al. Ritonavir impairs lipoprotein lipase-mediated lipolysis and decrease uptake of fatty acids in adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:124-9.
- Simha V, Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(2):162-169.
- Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New Engl J Med* 2004; 350(12):1220-34.
- Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(4):300-8.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Wals K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2):85-97.
- Mathieu P, Lemieux I, Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(4):407-416.
- Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Castro Cabezas M. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler* 2008; Suppl 9(2):39-44.
- Hannukainen JC, Kalliokoski KK, Borra RJ, et al. Higher free fatty acids in visceral than in abdominal subcutaneous fat tissue in men. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:261-265.
- van Wijk JP, Castro Cabezas M, de Koning EJP, Rabelink TJ, van der Geest, Hoepelman IM. In vivo evidence of impaired peripheral fatty acids trapping in patients with human immunodeficiency virus associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3575-3582.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients: The Data Collections on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care* 2008; 31(6):1224-1229.
- Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV Infection and the Risk of Diabetes Mellitus. *AIDS* 2009; 23(10):1227-1234.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Gardar R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:664-671.
- Hojlund K, Yi Z, Lefort N, et al. Human ATP synthase beta is phosphorylated at multiple sites and shows abnormal phosphorylation at specific sites in insulin-resistant muscles. *Diabetologia* 2010; 53(3):541-51.
- Hresko RC, Hruz PW. HIV protease inhibitors act as competitive inhibitors of the cytoplasmic glucose binding site of GLUTs with differing affinities for GLUT1 and GLUT4. *PLoS One* 2011; 6(9):e25237.
- Press NM, Maontaner JS, Bondy G. Resolution of diabetes after initiation of antiretroviral therapy in two human immunodeficiency virus-infected patients. *Endocr Pract* 2004; 10:199-202.
- Koeppe J, Kosmiski L. Apparent resolution of type 2 diabetes mellitus after initiation of potent antiretroviral therapy in a man from Africa with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e79-81.
- Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010; 24(10):1537-48.
- Klein D, Leyden W, Xu L, et al. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston, MA). Alexandria, VA: CROI; 2011. Contribution of immunodeficiency to CHD: cohort study of HIV+ and HIV- Kaiser Permanent members.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to general population. *AIDS* 2010; 24:1228-30.
- Maloberti A, Giannattasio C, Dozio D, et al. Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-positive subjects: prevalence, phenotype, and related alterations in arterial structure and function. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11(6):403-11.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318-330.

¹Klinika za anesteziologiju i reanimaciju, Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"

²Služba za transfuziologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"

³Klinika za Vaskularnu hirurgiju, Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"

⁴Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu

PERIOPERATIVNA DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA NAKON HIRURŠKOG LEČENJA ANEURIZMATSKE BOLESTI TRBUŠNE AORTE - PRIKAZ BOLESNIKA

PERIOPERATIVE DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION FOLLOWING THE SURGERY OF ABDOMINAL AORTA ANEURYSMAL DISEASE

Ljiljana Ranković-Ničić¹, Evgenija Strugarević², Slobodan Tanasković³, Branko Čalija²,
Danica Bajčetić³, Srđan Babić³, Vuk Sotirović³, Predrag Matic^{3,4}, Predrag Gajin^{3,4},
Petar Popov^{3,4}, Dario Jocić³, Predrag Jovanović³, Marijana Jovanović³, Goran Vučurević³,
Nenad Ilijevski^{3,4}, Dragoslav Nenezić^{3,4}, Miodrag Jović¹, Đorđe Radak^{3,4}

Sažetak

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) predstavlja trombohemoragični poremećaj koji se javlja kao sekundarna komplikacija mnogih bolesti. Bolesti krvnih sudova, između ostalih i aneurizmatička bolest aorte, takođe mogu lokalno prouzrokovati aktivaciju koagulacije. Prikazujemo slučaj DIK-a kod pacijentkinje nakon operativnog lečenja aneurizmatičke bolesti trbušne aorte.

Bolesnica stara 64 godine primljena je na Kliniku za vaskularnu hirurgiju radi dijagnostike i operativnog lečenja aneurizmatičke bolesti trbušne aorte. Multidetektor kompjuterizovana tomografija (MDCT) angiografija verifikovala je aneurizmu abdominalne aorte promera 5.2 cm uz značajnu aortoilijačnu stenozu te je indicirana resekcija aneurizme uz aortobifemoralnu rekonstrukciju. Sam tok operacije protekao je uredno, ali je po završenoj rekonstrukciji i skidanju klema verifikovana tromboza oba kraka grafta. Hitno je učinjena trombektomija oba kraka i krv poslata na analizu koja je pokazala postojanje DIK-a. Redovno praćenje hemostaznih parametara (faktora koagulacije, funkcije trombocita i rotacione tromboelastometrije (ROTEM-a)) omogućilo je pravovremeno ordiniranje substitucione i antikoagulantne terapije tokom i nakon operativnog zahvata. Devetog postoperativnog dana bolesnica je opuštena u dobrom opštem stanju. Četrdeset dana nakon operacije bolesnica se oseća dobro uz očuvanu vaskularizaciju donjih ekstremiteta.

Rano prepoznavanje poremećaja koagulacije, tokom operativnog zahvata od strane ordinirajućeg vaskularnog hirurga, u saradnji sa nadležnom službom za transfuziologiju, je od velikog značaja u pravovremenoj detekciji i lečenju DIK-a te sprečavanju teških i potencijalno letalnih hemoragijskih i trombogenih komplikacija kod ovih pacijenata.

Ključne reči: Diseminovana intravaskularna koagulacija, aneurizma abdominalne aorte, tromboza.

Summary

Disseminated intravascular coagulation (DIC) represents a pathological activation of coagulation (blood clotting) mechanisms that happens in response to a variety of diseases. Diseases of the blood vessels, such as aorta aneurysmal disease, could also cause local activation of coagulation. We report a case of DIC in a patient after the surgery of abdominal aorta aneurysm.

64-year-old woman was admitted to the Clinic for vascular surgery for the diagnosis and surgical treatment of abdominal aorta aneurysm. Multidetector computed tomography (MDCT) angiography verified abdominal aorta aneurysm 5.2 cm in diameter with significant aortoiliac stenosis and thereby aneurysm resection with aortobifemoral reconstruction was indicated. The operation went uneventfully but after completed reconstruction and declamping thrombosis of both limbs of Y graft was verified. Immediate bilateral thrombectomy was performed with the blood being sent for detailed analysis that revealed the presence of DIC. Regular monitoring of hemostatic parameters (coagulation factors, platelet function and rotational thromboelastometry (ROTEM)) enabled timely substitution and administration of anticoagulant therapy during and after surgery. On the 9th postoperative day the patient was discharged in good general condition. Forty days after surgery, the patient feels good with lower limbs vascularization well preserved.

Early recognition of disseminated intravascular coagulation during the surgery by attending vascular surgeon, in cooperation with transfusiology center, is of great importance for well-timed detection and treatment of DIC and preventing serious and potentially lethal hemorrhagic and thrombotic complications in these patients.

Key words: Disseminated intravascular coagulation, abdominal aorta aneurysm, thrombosis.

Uvod

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) predstavlja trombohemoragični poremećaj aktivacije koagulacionog sistema koje dovodi do pojave tromboze i krvarenja. [1-3] Javlja kao sekundarna komplikacija mnogih bolesti kao što su zarazne bolesti, obstetričke komplikacije, intravaskularna hemolize, zloćudne bolesti, autoimune i hematološke bolesti, postoperativna stanja i drugo.

[1-3] Karakteriše se pojavom tromboze i krvarenja jer aktivacija koagulacionog procesa sa jedne strane dovodi do pojave mikrotromboze u mikrocirkulaciji, a sa druge kao posledica trombolitičke dijateze i potrošnje trombocita, fibrina i drugih faktora koagulacije dolazi i do aktivacije fibrinolitičkog procesa i pojave krvarenja. DIK nikada nije primarno oboljenje, već se javlja u različitim kliničkim sta-

njima. Dva glavna mehanizma koja ga započinju su: oslobađanje tkivnog faktora u cirkulaciju i rasprostranjena oštećenja endotelnih ćelija. U opsežnim hirurškim intervencijama glavni mehanizam koji pokreće DIK je autoinfuzija tkivnog faktora.[1,2] Želimo da prikazemo slučaj DIK-a tokom operativnog lečenja aneurizmske bolesti abdominalne aorte.

Prikaz bolesnika

Bolesnica stara 64 godine, primljena je na Kliniku za vaskularnu hirurgiju radi dijagnostike i operativnog lečenja aneurizme abdominalne aorte. Na ultrazvučnom pregledu dijametar aneurizme iznosio je oko 5 cm. Negirala je bolove u trbuhu i klaudikacione tegobe. Od udruženih oboljenja i faktora rizika navodi hroničnu obstruktivnu bolest pluća, hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje i faktor nasleđa.

Laboratorijske analize na prijemu bile su u okviru referentnih vrednosti (leukociti $8,4 \times 10^9/L$, eritrociti $3,34 \times 10^{12}/L$,

hemoglobin 132 g/L, hematokrit 0,39 L/l, trombociti $191 \times 10^9/L$, INR (international normalized ratio) - 1,03.) Multidetektor kompjuterizovana tomografija angiografijom (MDCT) verifikovana je aneurizma abdominalne aorte, promera 5.2 cm sa prizidnim trombotičnim masama uz obostrano značajnu aortoiliakalnu stenozu te je indicovana resekcija aneurizme uz aortobifemoralnu rekonstrukciju.

Tokom operacije, na uobičajen način ispreparisani su aorta i femoralne arterije, te pre klemovanja ordinira-

na odgovarajuća doza intravenskog frakcionisanog heparina. Nakon završene rekonstrukcije i skidanja klemova, verifikuje se tromboza oba kraka "Y" proteze te je učinjena trombektomija istih. Kako nije otkriven tehnički razlog za nastanak tromboze, krv je poslata na kompletnu analizu faktora koagulacije, rotacione tromboelastometrije i funkcije trombocita. Analize su pokazale da je aktivirano vreme koagulacije (ACT) 229, ali i deficit antitrombina III - 43.7%, INR 1.51, povišen D-dimer 4280, niske vrednosti fibrinogena 1.73g/L, a testovi koa-

gulacije i ROTEM testa ukazali su na pojavu propratne koagulopatije sa značajnim padom broja trombocita u krvnoj slici ($77 \times 10^9/L$) i na pojavu akutne diseminovane intravaskularne koagulacije. Ordinirana je terapija heparinom 2500 ij, ukupno 18 doza krioprecipitata i 500 jedinica Kybernina (nadoknada antitrombina III) kao i dve doze koncentrovanih eritrocita. Narednog dana ponovljene su sve analize i verifikovana porast antitrombina III na 76.3%, pad D-dimera na 992, porast fibrinogena na $4.74 g/L$ uz INR 1,14. Rezultati su bili u poboljšanju, ali je i dalje nivo antitrombina bio snižen, u ROTEM testu formiranje koaguluma je bilo smanjeno, uz novu informaciju da je prisutna spontana hiperfibrinoliza manjeg obima. Postignut ugrušak nije bio dovoljne stabilnosti i kvaliteta.

Kontrolni testovi su ponovljeni i narednog dana gde se verifikuje još veći porast fibrinogena $9.68 g/L$, antitrombin III 68.7%, D-dimer 674. Parametri su ukazali na znake početka inflama-

cinog procesa (Fe 3,9; TIBC 28,0; TIBC 31,9; imunoglobulini IgA 0,8; IgG 4,7; IgM 0,3, C3 komplement 0,8). Primljena je terapija Kyberninom, još 500 i.j., Privigen (humani imunoglobulin) po 10 gr u tri dana i Ferrovin ampule (Gvožđe (III) -hidroksid saharoza) po šemi (dve ampule na drugi dan, sve ukupno 8 ampula). Klinički kod bolesnice prisutni su znaci sistemske inflamacije i arterijske embolizacije u prvom prstu levog stopala.

U postoperativnom toku održava se nizak broj trombocita ($60-79 \times 10^9/L$) te je iz terapije isključen niskomolekularni Heparin (Clexan $0,4 ml/24h/sc$) a uvedena Arixtra (Fondaparin) ($2,5 mg/24h/sc$) od trećeg postoperativnog dana, a u daljem toku dolazi do oporavka broja trombocita ($221 \times 10^9/L$). (Tabela 1)

Bolesnica je šestog postoperativnog dana dobila još jednu dozu koncentrovanih eritrocita na vrednosti hemoglobina $81 g/L$. U daljem toku postepeno se stabilizuje hemostazni

i imunološki sistem (IgA 0,8; IgG 9,0; IgM 0,4; C3 1,3). (Tabela 2 i 3)

Bolesnica je od nultog postoperativnog dana na antibiotskoj terapiji Cefuroksim-om ($1.5 gr/12h/i.v.$) kojoj se nakon dva dana dodaje i Amikacin ($1.5 gr/24h/i.v.$). Kliničko stanje bolesnice se subjektivno i objektivno znatno popravlja, ishemijske promene prvog prsta levog stopala su u značajnom poboljšanju. Dopler indeksi donjih ekstremiteta opisuju uredan nalaz (arterija tibialis anterior i posterior (ATP i ADP) obostrano 1,0). Bolesnica je otpuštena devetog postoperativnog dana u dobrom opštem stanju uz predlog terapije Cardiopirinom 100mg na drugi dan.

Na redovnoj kontroli četrdeset dana nakon operacije urađena je analiza faktora koagulacije: INR 1.07; Fibrinogen 3.42; D-dimer 401; Antitrombin III 94.3%. Funkcija trombocita urednog nalaza. Subjektivno bolesnica se oseća dobro, pedalne pulzacije palpabilne, nema ishemijske ekstremiteta.

Tabela 1. Prikaz laboratorijskih parametara tokom hospitalizacije

Laboratorijske analize	0/postOP dan	1. postOP dan	1. postOP dan	2. postOP dan	3.postOP dan	6. postOP dan
Le	17,6	15,5	19,7	19,4	18,1	15,0
Er	3,34	2,24	3,32	2,89	2,76	2,76
Hgb	98	68	98	88	83	81
Plt	77	56	60	71	79	221
MCV	84	85	81	81	83	84
SGOT	/	/	16	165	/	/
SGPT	/	/	56	54	/	/

Le-leukociti; Er-eritrociti; Hgb-hemoglobin; Plt-trombociti; MCV- srednja vrednost zapremine eritrocita; SGOT- aspartat transferasa; SGPT- alanin transaminaza

Tabela 2. Prikaz globalnih testova hemostaze tokom hospitalizacije

Analize	0. postOP dan	1. postOP dan	2.postOP dan	3.postOP dan
INR	1,51	1,14	1,18	0,99
AT	43,7	76,3	68,7	81,1
Fib	1,73	4,47	9,68	7,80
D-dimer	4280	992	674	858

INR- international normalized ratio; AT-antitrombin; Fib-fibrinogen; D-dimer

Tabela 3. Prikaz ROTEM testa tokom hospitalizacije

ROTEM	10/9	11/9	12/9	13/9
EXTEM CT	98 s	63 s	79 s	65 s
EXTEM CFT	199 s	163 s	103 s	64 s
EXTEMugao alfa	55	67	74	77
INTEM CT	360 s	167 s	181 s	154 s
INTEM CFT	195 s	147 s	97 s	70 s
INTEM ugao alfa	57	67	76	78
FIBTEM A10	3 mm	13 mm	25 mm	10 mm
FIBTEM ML	0	11	0	0

Extem-skrining test za koagulacioni deficit u spoljašnjem putu; Intem- skringing test za koagulacioni deficit u unutrašnjem putu; Fibtem-skrining test za fibrinsku komponentu ugruška; Ct-detektuje poremećaj stvaranja ugruška; Mcf-detektuje stabilnost i kvalitet ugruška.

Diskusija

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) predstavlja patološko stanje aktivacije koagulacionog sistema. [1-3] Oba oblika ovog patološkog procesa, tromboza i krvarenje, dovode do teškog oštećenja funkcije više organa. [3]

Hemostazni poremećaji u DIK-u javljaju se u 4 povezana koraka. Tokom hiruške procedure dolazi do stvaranja trombina usled pojave tkivnog faktora u cirkulaciji, a usled deplecije antitrombina proteina C dolazi do disfunkcije fiziološkog antikoagulantnog mehanizma. Usporeno je otklanjanje fibrinskih naslaga usled depresije fibrinolitičkog sistema te dolazi do aktivacija inflamacije. [4]

Plazmatski nivoi antitrombina (AT), najvažnijeg prirodnog inhibitora trombina, obično su veoma sniženi u bolesnika sa DIK-om, a razlozi za to su: AT se u kontinuitetu troši u aktiviranoj koagulaciji, gubi se i kapilarnim curenjem, a elastaza poreklom iz aktiviranih neutrofila razlaže antitrombin. Produkcija AT-a je takođe

poremećena zbog hipofunkcije jetre usled hipoperfuzije i mikrovaskularne tromboze. [5] Procenjuje se da je DIK prisutan u 1% hospitalizovanih bolesnika, nezavisno od pola, godina i rase. [6] DIK se može javiti u akutnoj i hroničnoj formi. Bolesti krvnih sudova, kao što su velike aneurizme aorte, mogu lokalno prouzrokovati aktivaciju koagulacije. Tako aktivirani faktori koagulacije mogu preplaviti sistemsku cirkulaciju i vrlo kratkom vremenskom roku prouzrokovati pojavu akutnog DIK-a. Specifične trombotske komplikacije koje se viđaju u DIK-u su akralna cijanoza, hemoragijska infarkcija kože i ishemija ekstremiteta. Intravaskularna depozicija fibrina, kao rezultat sistemske aktivacije koagulacije, vodi gubitku funkcije više organa, generalizovanom popuštanju i smrti. [7]

TF (tkivni faktor) se u cirkulaciju oslobađa iz oštećenog endotela tkiva, ili inflamatornih ćelija koje nose prokoagulante molekule. Trombin koji je nastao aktivacijom kompleksa TF i faktora VIIa ubrzava pojavu ko-

agulacije krvi i sistemsku inflamaciju putem aktivacije trombocita, zatim faktora VIII, V, XI. Na inflamaciju utiče putem proteaza aktiviranih receptora, a takođe aktivira faktor XIII i TAFI, zbog čega se formiraju trombotične mase otporne na fibrinolizu. [8]

Intravaskularna depozicija fibrina, koja je rezultat sistemske aktivacije koagulacije, doprinosi poremećaju rada organa i smrti. Prognoza diseminovane intravaskularne koagulacije zavisi od ozbiljnosti potrošne koagulopatije kao i oboljenja odnosno traume koja ga je izazvala.

Imajući u vidu prikaz našeg slučaja, rano prepoznavanje i postavljanje sumnje na poremećaj koagulacije i pojavu DIK-a rezultiralo je u ranoj detekciji ovog patološkog procesa te pravovremenom ordiniranju odgovarajuće terapije. Ova činjenica je doprinela brzom oporavku hemostaznog i imunološkog sistema i prevenciji budućih, potencijalno smrtonosnih, hemoragičnih i trombogenih komplikacija.

Zaključak

Rano prepoznavanje poremećaja koagulacije, tokom operativnog zahvata od strane ordinirajućeg vaskularnog hirurga, u saradnji sa nadle-

žnom transfuziološkom službom, je od velikog značaja u pravovremenoj detekciji i lečenju DIK-a te sprečavanju teških i potencijalno letalnih he-

moragijski i trombogenih komplikacija kod ovih pacijenata.

Literatura

- Balint B. Dijagnoza hemoragijskih sindroma i trombofilije. U: *Transfuziologija* Beograd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 2004;295-355.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999; 341(8):586-92.
- Labar B, Hauptmann E i suradnici. Bolesti koagulacije. U: *Hematologija Zagreb*. Školska knjiga. 2007;309-321.
- Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J*. 2006;4:4.
- Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. *Am J Hematol*. 1998,59(1):65-73.
- Matsuda T. Clinical aspects of DIC. *Pol J Pharmacol*. 1996;48(1):41-9.
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new?. *Crit Care Clin*. 2005;21 (3):449-67.
- Sower LE, Froelidh CJ, Carney DH, Fenton JW 2nd, Klimpel GR. Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. Evidence for the involvement of the seven-transmembrane domain (STD) receptor for alpha-thrombin. *J Immunol*. 1995;155(2):895-901.

¹Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁴Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

⁵Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

ULOGA LEPTINA U REGULACIJI

NEURONSKE AKTIVNOSTI POVEZANE SA

KONTROLOM ISHRANE

THE ROLE OF LEPTIN IN REGULATION OF

NEURONAL ACTIVITY ASSOCIATED WITH

CONTROL OF FOOD INTAKE

Gorica Marić¹, Milica Labudović-Borović², Nada Tomanović³, Ivan Zaletel²,
Marko Trtica², Milan Lakočević⁴, Milan Ćirić⁵, Jelena Kostić², Nela Puškaš²

Sažetak

Nutricija predstavlja skup kompleksnih i različitih formi ponašanja. Njegova regulacija se bazira na kontroli apetita, a jedan od važnih faktora u tom sistemu je leptin, hormon peptidne prirode, koji primarno nastaje u masnom tkivu. Nivo leptina u cirkulaciji zavisi od količine masnog tkiva u organizmu, kao i od: unosa hrane, pola, starosti, fizičke aktivnosti i unosa glukoze. Pored toga, sekrecija leptina prati cirkadijalni ritam. Svoje dejstvo ovaj hormon ostvaruje preko receptora za leptin, raspoređenih u centralnom nervnom sistemu i nekoliko drugih tkiva. Aktivacija receptora pokreće kaskadu nekoliko signalnih puteva, od kojih je JAK2/STAT3 najvažniji u regulaciji ishrane i energetske homeostaze. Leptin kontrolira energetski balans i telesnu masu primarno aktivirajući receptore za leptin u hipotalamusu, a arkuatno jedro hipotalamusa predstavlja glavno mesto dejstva leptina. U tom jedru leptin stimuliše aktivnost anoreksigenih POMC/CART neurona, a inhibira aktivnost oreksigenih AgRP/NPY neurona. Takođe, leptin reguliše ekspresiju (an)oreksigenih neuropeptida i u ventromedijalnom, paraventrikularnom jedru i lateralnom hipotalamusu.

Imajući ove činjenice u vidu sprovedene su studije koje su pokazale da bi leptin mogao imati primenu u terapiji gojaznosti jer njegova aplikacija značajno smanjuje telesnu masu kod životinja i osoba koje imaju deficit ovog hormona. To je dovelo do razvoja klinički primenljivog preparata leptina, koji je ušao u treću fazu kliničkog ispitivanja.

Ključne reči: oreksigeni neuroni, anoreksigeni neuroni, leptin, ishrana

Summary

The process of eating is a set of complex and different forms of behavior. Its regulation is based up on appetite control and one of the important factors in that system is leptin, a peptide hormone primarily synthesized in the adipose tissue. Leptin levels, besides the amount of fat tissue in the body, depend on: food intake, sex, age, physical activity and glucose uptake. In addition, leptin secretion displays circadian rhythm. The effects of this hormone are mediated via leptin receptors, which are distributed in the central nervous system and several other tissues. Activation of the receptors initiates a cascade of several signaling pathways, of which JAK2/STAT3 is the most important pathway in the process of feeding regulation and energy homeostasis. Leptin controls energy balance and body weight by activating leptin receptors in the hypothala-

mus, and the arcuate nucleus of the hypothalamus is the main site of its action. Within that nucleus, leptin stimulates the activity of anorexigenic POMC/CART neurons and inhibits the activity of orexigenic AgRP/NPY neurons. In addition, leptin regulates the expression of (an)orexigenic neuropeptides in the ventromedial, paraventricular nucleus and in the lateral hypothalamus.

Bearing these facts in mind, studies that were conducted have shown that leptin may have its place in the treatment of obesity, since its application leads to a significant reduction in body weight in animals and in people with a deficit of this hormone. This has led to the development of clinically appropriate product leptin, which has entered the third phase of clinical trial.

Key words: orexigenic neurons, anorexigenic neurons, leptin, feeding

Uvod

Nutricija predstavlja skup kompleksnih i različitih oblika ponašanja. Sam proces organizovan je u vidu obroka i nalazi se pod uticajem brojnih faktora. Regulacija nutricije zasnovana je na kontroli apetita i ima dve komponente: homeostatsku i hedonističku. Homeostatska kontrola ima za cilj održavanje energetske rezervi organizma, što se postiže stimulacijom unosa hrane, pri čemu se odmah aktivira i negativna povratna sprega, radi sprečavanja prekomernog unosa. Hedonistička kontrola apetita posredovana je sistemom nagrade, a signalni putevi uključeni

u taj vid kontrole aktiviraju se visoko ukusnom hranom, kao i nagonom za unošenjem hrane. Generalno, sistem je osetljiviji na gubitak nego na dobijanje u telesnoj masi, što može rezultirati razvojem gojaznosti.

Podaci Svetske zdravstvene organizacije [WHO] predviđaju da će 2015. godine u svetu biti 2,3 milijarde ljudi sa prekomernom telesnom masom (BMI>25kg/m²), kao i da će biti više od 700 miliona gojaznih (BMI>30kg/m²). U Srbiji, prema studiji koju je 2006. godine sproveo Institut za zaštitu zdravlja Srbije, svaka druga oso-

ba starosti preko 20 godina imala je BMI >25, a 18,3% je bilo gojazno. Kod dece, u uzrastu od 7 do 19 godina u periodu od 2000. do 2006. godine zabeležen je porast prevalencije gojaznosti (dece sa prekomernom telesnom masom sa 8,2% na 11,6%, a gojaznih sa 4,4% na 6,4%) (16). S obzirom na povezanost gojaznosti sa povećanim rizikom za nastanak različitih oboljenja, mnoga istraživanja usmerena su na rešavanje ovog rastućeg zdravstvenog problema i pronalaženje adekvatnih terapijskih postupaka.

Regioni mozga uključeni u regulaciju ishrane

Hipotalamus

Prvobitno se smatralo da su u proces regulacije apetita uključena samo dva regiona hipotalamusa: lateralni hipotalamus kao "centar za glad" i ventromedijalni hipotalamus kao "centar za sitost". Međutim, kasnija, kompleksnija i preciznija istraživanja pokazala su da su u taj proces uključeni i drugi delovi hipotalamusa, kao i grupe neurona u moždanom stablu, korteksu i limbičkom sistemu (22-25). Tako je teorija "dvostrukog centra" zamenjena teorijom "neuronskih krugova povezanih sa ishranom".

Ključna komponenta tih neuronskih krugova je arkuatno jedro koje pripada ventromedijalnom regionu hipotalamusa. Zaduženo je za prijem humoralnih signala sa periferije. Ventromedijalni deo arkuatnog jedra predstavlja i cirkumventrikularni or-

gan, koji se karakteriše odsustvom hemato-encefalne barijere. Među mnogobrojnim grupama neurona u ovom jedru, za regulaciju ishrane najvažnije su dve: oreksigeni neuroni – oni koji koeksprimiraju neuropeptid Y (NPY) i peptid povezan sa agoutijem (engl. Agouti-related protein, AgRP) i anoreksigeni neuroni – oni koji koeksprimiraju proopiomelanokortin (POMC) i peptid čija transkripcija je regulisana kokainom i amfetaminom (engl. cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide, CART). Signali sa periferije dovode do promena u aktivnosti ove dve grupe neurona što za posledicu ima promene u ponašanju vezanom za ishranu i promene u potrošnji energije (5).

Amigdaloidni kompleks

Amigdaloidni kompleks (AK) je multijedarna siva masa lokalizovana u

temporalnom režnju i bogato povezana sa drugim strukturama centralnog nervnog sistema. Ima značajnu ulogu u kontroli specijes-specifičnih formi ponašanja kroz modulaciju endokrine funkcije, autonomnih efektorskih mehanizama i kompleksnih mehanizama ponašanja, uključujući i ponašanje povezano sa ishranom. Posebno su značajne veze sa dorzalnim vagalnim kompleksom preko koga AK prima informacije sa periferije, kao i veze sa hipotalamusom i kortikalnim asocijativnim zonama (2). Neuroni AK eksprimiraju više neuropeptida i receptora, od kojih su pojedini uključeni i u kontrolu nutricije (18,20-22).

Pretpostavlja se da je uloga AK u ovom procesu regulatorna i da podrazumeva modulaciju hipotalamusnih mehanizama sitosti i gladi. Takođe, pokazano je da lezije centralnog i kor-

tikomedijalnog jedra AK dovode do afagije i adipsije, dok lezije bazolateralne grupe jedara dovode do suprotnih efekata – hiperfagije i hiperdipsije (2).

Dorzalni vagalni kompleks

Dorzalni vagalni kompleks (DVK) se nalazi u moždanom stablu, a čine ga tri strukture: nucleus tractus solitarii (NTS), area postrema (AP) i nucleus dorsalis nervi vagi (DVN).

Veliki broj informacija poreklom iz digestivnog trakta dolazi u NTS, zbog čega ova struktura predstavlja glavni relejni centar u moždanom stablu.

Signali dolaze uglavnom aferentnim senzornim vlaknima vagusa. Studije su pokazale da transekcija tih puteva dovodi do povećanja količine obroka i dužine trajanja obroka, što jasno potvrđuje činjenicu da vlakna vagusa imaju ključnu ulogu u prenošenju signala sitosti (26). Takođe, u NTS-u su registrovani i neuroni osetljivi na promenu nivoa glukoze u krvi. Ovo jedro, recipročno povezano sa hipotalamusom, šalje svoje projekcije do amigdaloidnog kompleksa i veoma je bogato u sadržaju neurotransmitera iuropeptida sa (an)oreksigen-

nim efektima (19,23-25). Osim uloge u prenosu informacija sa periferije do viših nervnih struktura, NTS poseduje i sposobnost integracije prispelih signala i delimične obrade.

Area postrema predstavlja još jedan cirkumventrikularni organ koji omogućava direktan prijem signala iz cirkulišuće krvi, a u procesu regulacije ishrane važnu ulogu ima i DVN čiji neuroni ekspimiraju receptore za oreksin, insulin i leptin (4,17).

Leptin

Gen za gojaznost kod ljudi, kao i njegov produkt, leptin, otkrili su i opisali Zhang i saradnici 1994. godine (30). Ovaj gen smešten je na hromozomu broj 7 i sastoji se iz tri egzona i dva introna, dok je sam hormon polipeptid koji se sastoji iz 167 aminokiselina, raspoređenih tako da daju izgled četvorostruke spirale. Sam naziv leptin potiče od grčke reči "leptos" što znači tanak. Leptin primarno nastaje u masnom tkivu, ali se stvara u malim količinama i u želucu, epitelu mlečnih žlezda, jajnicima, koštanoj srži, placenti, srcu, kao i u limfatičnom tkivu.

Sekrecija leptina osciluje i prati cirkadijalni ritam, sa najvišim nivoom između ponoći i ranog jutra, a najnižim u ranim popodnevним satima (13). Rezultati merenja ovih vrednosti pokazuju da koncentracija u krvi tokom noći može biti i do 75,6% viša u odnosu na dnevne vrednosti (13). Oscilacije u sekreciji leptina su slične kod gojaznih i mršavih ljudi, ali su amplituda sekrecije kod gojaznih više.

Koncentracija leptina pokazuje stanje energije uskladištene u masnom tkivu. Nivoi leptina u krvi direktno su proporcionalni količini masnog tkiva i variraju sa akutnim promenama u kalorijskom unosu. Ovaj sistem je posebno osetljiv u uslovima gladovanja. Studije su pokazale da nakon samo 2 do 3 dana gladovanja, nivo leptina pada na 40 odnosno 10% od osnovnog nivoa (27).

Leptin ostvaruje svoje dejstvo preko receptora za leptin, raspoređenih širom centralnog nervnog sistema i nekoliko drugih tkiva. Gen za ovaj receptor smešten je na hromozomu broj 1, a sastoji se iz 18 egzona i 17 introna i kodira protein od 1162 aminokiseline. Do sada je poznato najmanje 6 izoformi receptora za leptin. Sve izoforme imaju iste ekstracelularne domene, a razlikuju se po intracelularnim, koji variraju u dužini sekvence. Kratke izoforme učestvuju u prolasku leptina kroz krvno-moždanu barijeru. Duga izoforma leptinskog receptora ObRb je primarno odgovorna za prenošenje informacija u centrima koji utiču na regulaciju ishrane (11). Ovaj receptor ekspimiran je u centralnom nervnom sistemu, a posebno u hipotalamusu, gde ima važnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze i neuroendokrinih funkcija. Pokazano je da kod miševa disfunkcija gena za ovaj receptor dovodi do nastanka gojaznosti i metaboličkog sindroma. Takođe, receptor za leptin ekspimiran je i u drugim tkivima kao što su krvni sudovi, želudac i placenta.

Leptin se, nakon sekrecije u masnom tkivu, oslobađa u cirkulaciju i prolazi krvno-moždanu barijeru, prenoseći informaciju o stanju energetske rezervi organizma. Porast koncentracije leptina rezultira smanjenim unosom hrane i porastom energetske potrošnje, i obrnuto. Leptin ima ulogu u održavanju energetske ho-

meostaze prevashodno u stanjima energetske deficita jer ima sposobnost vrlo precizne kontrole apetita i energetske potrošnje.

Arkuatno jedro hipotalamusa predstavlja glavno mesto dejstva leptina. U arkuatnom jedru leptin deluje na 2 glavne grupe neurona preko pomenutih receptora. Aktivacija ObRb receptora pokreće kaskadu nekoliko signalnih puteva. JAK2/STAT3 signalni put ima najvažniju ulogu u energetske homeostazi i verovatno u neuroendokrinoj regulaciji. Leptin se vezuje za svoj receptor (ObRb) i aktivira fosforilaciju tirozin-hidroksilaze 2 iz Janus familije (JAK2). JAK2 zatim fosforiliše ostale tirozinske rezidue koje predstavljaju mesta za vezivanje intracelularnih signalnih molekula. Protein signal transducer i aktivator transkripcije 3 (STAT-3) predstavlja supstrat za JAK2 i on se vezuje za fosforilisanu reziduu Tyr¹¹³⁸. Zatim STAT-3 podleže dimerizaciji i translocira se u jedro gde funkcioniše kao promoter transkripcije gena (6). Fosforilacija i aktivacija STAT3 od strane leptina dovodi do indukcije transkripcije POMC, jednog od anoreksigenihuropeptida u arkuatnom jedru (7). Leptin direktno stimuliše neurone da sekretuju POMC, prekursorski protein, čijim cepanjem nastaje α -melanocitni stimulirajući hormon (15). α -MSH je anoreksigeniuropeptid koji smanjuje unos hrane aktivacijom melanokortin-4 (MC4R) i melanokortin-3

(MC3R) receptora eksprimiranim na neuronima drugog reda. Istraživanja su pokazala i da miševi sa delecijom neuron specifičnog STAT3 imaju smanjenu ekspresiju POMC u arkuatnom jedru, kao i razvijenu hiperfagiju, gojaznost i dijabetes (6).

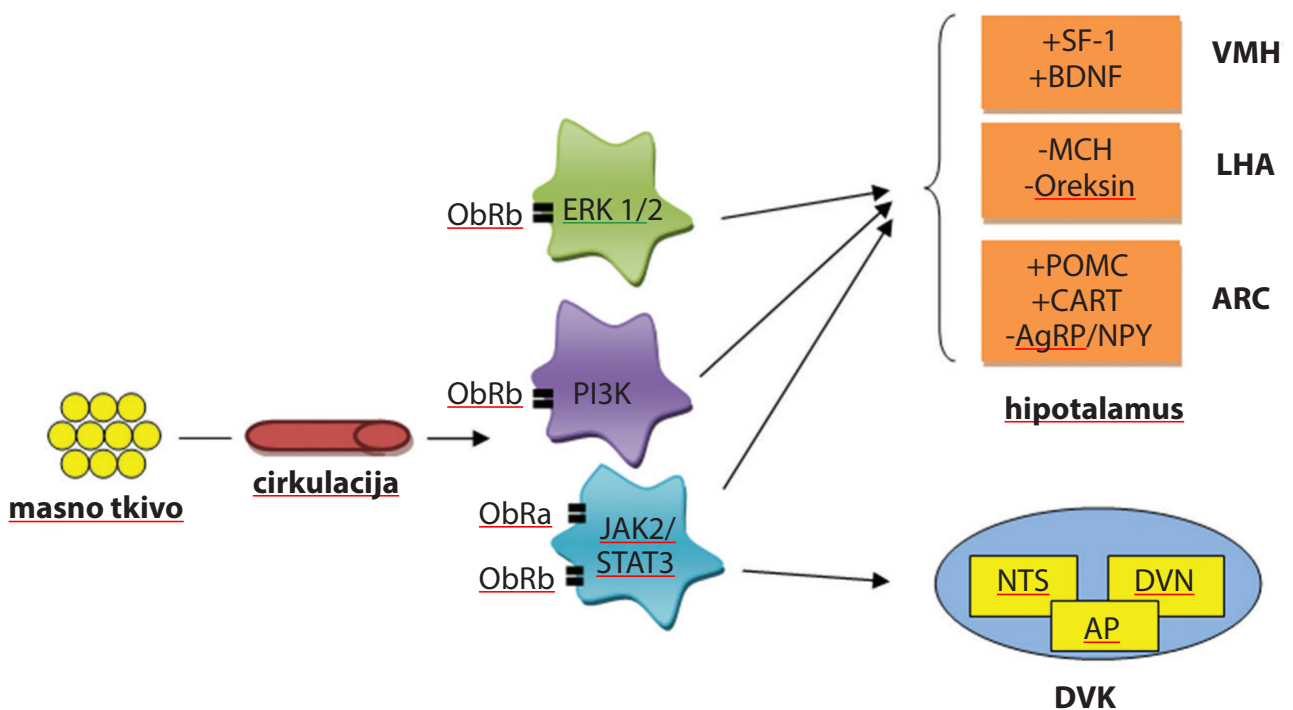
Leptin, takođe, stimuliše anoreksigene neurone da sekretuju CART, koji takođe suprimira apetit. Istovremeno, aktivacija JAK2/STAT3 signalnog puta, dovodi do supresije oreksigenih AgRP/NPY neurona u arkuatnom jedru. Istraživanja na miševima su pokazala da delecija STAT3 u AgRP/NPY neuronima dovodi do hiperleptinemije, hiperfagije i umerenog povećanja telesne težine (8). Kod ovih miševa je zabeležena povećana ekspresija mRNA za NPY, dok je nivo mRNA za AgRP nepromenjen. Ova razlika u ekspresiji mRNA za NPY i AgRP ukazuje na mogući značaj drugih signalnih puteva u ostvarivanju efekta leptina na AgRP/NPY neurone. Inače, AgRP antagonizuje efekte α -MSH/MC4R

signalnog puta i inhibira endogenu aktivnost MC4R, dok NPY efikasno pojačava apetit i redukuje energetske potrošnje. Pored JAK2/STAT3 leptin svoje efekte ostvaruje i preko drugih signalnih puteva (šema 1).

In vitro i *in vivo* studije navode na zaključak da leptin aktivira fosfoinozitol 3-kinazni (PI3K) signalni put u mnogim ćelijama i tkivima miša, uključujući miocite (3), hepatocite (28) i hipotalamus (14). Aktivacija PI3K u hipotalamusu odgovorna je za anoreksigene efekte leptina. Po uzoru na STAT3 signalni put, PI3K aktivira POMC neurone aktivirajući ATP-zavisne K^+ kanale i voltažno zavisne Ca^{2+} kanale. Aktivacija PI3K signalnog puta u hipotalamusu ima uticaja na energetske homeostazu i neuroendokrinu funkciju, dok njegova aktivacija na periferiji posreduje u delovanju leptina na insulinsku rezistenciju.

Mitogen-aktivirajuće protein kinaze (MAPK) predstavljaju grupu kinaza

koje kontrolišu veliki broj ćelijskih procesa, uključujući diferencijaciju, proliferaciju i apoptozu, i obuhvataju brojne signalne molekule kao što su ekstracelularne signal-vezane kinaze 1 i 2 (ERK1/2), zatim c-jun amino-terminal kinaze (JNK) i p38. MAPK mogu biti aktivirane leptinom, a kod gojaznih pacova sa deficijencijom leptinskog receptora dolazi do smanjenja ili potpunog odsustva aktivacije MAPK. ERK1/2 je glavna MAPK koja posreduje u centralnim efektima leptina i ima ključnu ulogu u regulaciji unosa hrane, telesne mase i energetske potrošnje. Pri primeni leptina *in vivo*, sistemski i centralno, odgovor ERK1/2 se zapaža u POMC neuronima arkuatnog jedra. Inhibicija ERK1/2 sprečava smanjenje unosa hrane i telesne mase koji nastaju nakon primene leptina. Pored toga, pokazano je i da inhibicija ERK1/2 sprečava leptinom indukovani porast simpatičke aktivnosti u mrkom masnom tkivu. Ostale kinaze iz MAPK familije imaju uglavnom periferne efekte (6).



Slika 1. Signalni putevi preko kojih leptin ostvaruje efekte na strukture nervnog sistema uključene u regulaciju apetita i ključni neuropeptidi čiju ekspresiju moduliraju ti signalni putevi.

ObRa, ObRb – dve izoforme leptinskih receptora; DVK – dorzalni vagalni kompleks; NTS – nucleus tractus solitarii; DVN – nucleus dorsalis nervi vagi; AP – area postrema; ARC – arkuatno jedro; POMC – proopiomelanokortin; CART – peptid čija je transkripciju regulišu kokain i amfetamin; AgRP – peptid povezan sa agoutijem; NPY – neuropeptid Y; MCH – melanin-koncentrišući hormon; SF-1 – steroidogeni faktor 1; BDNF – neurotrofni faktor poreklom iz mozga; + stimulatívni efekat; – inhibítorni efekat

Arkuatno jedro nije jedini deo hipotalamusa preko koga je leptin uključen u regulaciju apetita. ObRb je široko rasprostranjen u centralnom nervnom sistemu. U arkuatnom jedru se nalazi tek 15 – 20% neurona koji ekspresiraju ovaj receptor (12).

Vezujući se za svoje receptore, leptin utiče na ekspresiju brojnih oreksigenih i anoreksigenih neuropeptida. Oreksigeni peptidi, čiji nivoi su pod uticajem leptina, pored NPY i AgRP uključuju i melanin koncentrišući hormon (MCH), galanin, oreksin i glukagonu-sličan peptid-1 (GLP-1). Anoreksigeni hormoni, koji su pod uticajem leptina uključuju, pored POMC, i CART, kortikotropin oslobađajući hormon (CRH) i neurotensin.

Ventromedijalno jedro hipotalamusa je drugo ključno mesto leptinskog dejstva. Ovde leptin stimuliše sekreciju dva neuropeptida – steroidogenog faktora-1 (SF-1) i neurotrofnog faktora porekla mozga (BDNF). SF-1 predstavlja transkripcioni faktor neophodan za razvoj ventromedijalnog hipotalamusa, dok BDNF utiče na razvoj mozga i učestvuje u regulaciji unosa hrane (1). Paraventricularno jedro, takođe, sadrži ObRb i prima brojne projekcije neurona iz arkuatnog jedra koji imaju udela u regulaciji unosa hrane i telesne mase. Osim toga, pokazano je da leptin reguliše i ekspresiju protireotropin-oslobađajućeg hormona (proTRH), kao i kortikotropin-oslobađajućeg hormona. Moguće je da leptin reguliše energetske homeostazu putem uticaja na tireoidnu i adrenalnu osovину ovim mehanizmima. Lateralni hipotalamus, označen kao centar za glad, sadrži neurone koji

ekspresiraju oreksigene peptide, melanin-koncentrišući hormon (MCH) i oreksin, koji su pod uticajem leptina (1). Leptin smanjuje ekspresiju MCH gena *in vitro*, dok intraventricularna primena leptina pre injekcije MCH dovodi do umanjenog povećanja konzumacije hrane. Pored toga, leptin inhibiše ekspresiju oreksina hiperpolarizacijom i smanjenjem praga za nastanak akcionog potencijala u neuronima koji sekretuju ovaj neuropeptid (29).

ObRb je široko rasprostranjen u dorsalnom vagalnom kompleksu i drugim strukturama u kaudalnom delu moždanog stabla. Kod miševa je pokazano da periferna administracija leptina dovodi do aktivacije STAT3 signalnog puta u neuronima NTS-a i motornom jedru nervusa vagusa. Druge studije na miševima pokazale su da direktna aplikacija leptina u dorsalni vagalni kompleks značajno smanjuje unos hrane i telesnu masu (9). Na nivou NTS-a leptin deluje sinergistički sa signalima sitosti sa periferije uključujući GLP-1 i holecistokinin (CCK), sa kojima zajedno dovodi do osećaja sitosti kao odgovora na unos hrane.

Postoji više faktora koji regulišu nivo leptina u cirkulaciji. Najznačajniji su: energetska depoi, unos hrane, pol, starost, fizička aktivnost i unos glukoze. Sa porastom energetske depoa raste i nivo leptina, zajedno sa povećanjem BMI. Nivo cirkulišućeg leptina povećava i unos hrane, odnosno povećava nivo glukoze. Kratkotrajno (12 h) ili dugotrajno (2-8 nedelja) prejedanje rezultira pojačanom ekspresijom leptina u masnom tkivu kod zdravih osoba. Pored toga, nivo ovog hormona u cirkulaciji pokazuje dnevne varijacije.

Što se tiče pola, utvrđeno je da žene imaju više nivo leptina u odnosu na muškarce, iako taj nivo izrazito opada nakon menopauze (10). Ova razlika ne zavisi od BMI, već tu ulogu igraju polni hormoni, količina masnog tkiva, kao i njegova distribucija u organizmu. Kod žena postoji tendencija nakupljanja masnog tkiva na periferiji, dok muškarce karakteriše androidni, odnosno abdominalni tip distribucije masnog tkiva. Potkožno masno tkivo ekspresira više leptina, u poređenju sa omentumom, što delimično može objasniti razlike u koncentraciji leptina prema polu. Sa starošću, nivo leptina opada. Fizička aktivnost smanjuje količinu leptina u krvi.

Osim uloge u regulaciji ishrane, utvrđeno je da leptin učestvuje i u započinjanju puberteta, imunskom i inflamatornom odgovoru, hematopoezi, angiogenezi, formiranju kostiju kao i zarastanju rana.

Studije ukazuju na moguću primenu leptina u lečenju gojaznosti. Rezultati eksperimentalnih istraživanja pokazali su da aplikacija leptina dovodi do značajnog smanjenja telesne mase kod životinja i osoba koje imaju deficit tog hormona. To je dovelo do razvoja klinički primenljivog preparata leptina, koji je ušao u treću fazu kliničkog ispitivanja.

Napomena

Nosilac rada dr Nela Puškaš, Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Rad je finansiran sa projekta br. 175061 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

1. Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. *Neuron*. 2006;51(6):691–702.
2. Berthoud H-R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(4):393–428.
3. Berti L, Kellerer M, et al. Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a PI3-kinase mediated effect. *Diabetologia* 1997;40(5):606–9.
4. Buyse M, Ovesjö ML, Göiot H, Guilmeau S, Pérani G, Moizo L, et al. Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve. *Eur J Neurosci*. 2001;14(1):64–72.
5. Chaudhri OB, Field BCT, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(7):S28–31.
6. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in Human Physiology and Therapeutics *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31(3): 377–393.
7. Ernst MB, Wunderlich CM, Hess S, Paehler M, Mesaros A, Korolov SB, et al. Enhanced Stat3 activation in POMC neurons provokes negative feedback inhibition of leptin and insulin signaling in obesity. *J Neurosci*. 2009;29(37):11582–93.
8. Gong L, Yao F, et al. Signal transducer and activator of transcription-3 is required in hypothalamic agouti-related protein/neuropeptide Y neurons for normal energy homeostasis. *Endocrinology* 2008;149(7):3346–54.
9. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology*. 2002;143(1):239–46.
10. Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T, et al. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):135–53.
11. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature*. 1996;379(6566):632–5.
12. Leshan RL, Björnholm M, Münzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 5:208S–212S.
13. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3(5):575–9.
14. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(6):E1247–59.
15. Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5):401–8.
16. National Health survey Serbia – Key finding. Belgrade: Ministry of Health Republic of Serbia; 2006.
17. Paranjape S, Vavaiya K, Kale A, Briski K. Role of dorsal vagal motor nucleus orexin-receptor-1 in glycemic responses to acute versus repeated insulin administration. *Neuropeptides*. 2007;41(2):111–6.
18. Puškaš L, Puškaš N, Todorović V, Labudović-Borović M, Đulejić V. Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the rat amygdaloid complex. *Acta Veterinaria* 2004; 54: 369–78.
19. Puskas N, Papp RS, Gallatz K, Palkovits M. Interactions between orexin-immunoreactive fibers and adrenaline or noradrenaline-expressing neurons of the lower brainstem in rats and mice. *Peptides* 2010; 31: 1589–97.
20. Puškaš N, Puškaš L, Draganić-Gajić S, Đulejić V, Babić Z, Bajčetić M. Morphology, size and distribution of Corticotropin Releasing Factor (CRF) immunoreactive neurons in the central nucleus of the rat amygdaloid complex. *Acta Veterinaria* 2006; 56: 449–56.
21. Puškaš N, Puškaš L, Malobabić S, Đulejić V, Todorović V. Localisation and morphology of Cocaine- and Amphetamine Regulated Transcript (CART) peptide immunoreactive neurons in rat amygdala. *Acta Veterinaria* 2005; 55: 423–34.
22. Puskas N. Cytohistological, morphometric and immunohistochemical characteristic of the amygdaloid complex. Master degree, Faculty of Medicine, University of Belgrade, 2002.
23. Puskas N. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on fasting- and refeeding-elicited neuronal activity in the dorsal vagal complex of rats with and without monosodium glutamate pretreatment. Doctoral dissertation, Faculty of Medicine, University of Belgrade, 2010.
24. Renner E, Puskas N, Dobolyi A, Palkovits M. Glucagon-like peptide-1 of brainstem origin activates dorsomedial hypothalamic neurons in satiated rats. *Peptides*. 2012;35(1):14–22.
25. Renner E, Szabó-Meltzer KI, Puskas N, Tóth ZE, Dobolyi A, Palkovits M. Activation of neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus via hypothalamic projections of the nucleus of the solitary tract following refeeding of fasted rats. *Eur J Neurosci*. 2010;31(2):302–14.
26. Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*. 2000;16(10):866–73.
27. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996;97(5):1344–7.
28. Wang Y, Kuropatwinski KK, et al. Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem* 1997;272(26):16216–23.
29. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*. 2003;38(5):701–13.
30. Zhang Y, Proenca R, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425–32.

¹Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Klinika za endokrinologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

³Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

ULOGA OREKSINA/HIPOKRETINA U REGULACIJI CIKLUSA BUDNOST – SPAVANJE

THE ROLE OF OREXIN/HYPOCRETIN IN REGULATING THE SLEEP – WAKE CYCLE

*Neda Radić¹, Ivan Zaletel¹, Milan Lakočević², Milica Labudović-Borović¹,
Miloš Bajčetić¹, Milan Ćirić³, Jelena Kostić¹, Aleksandar Mirčić¹, Nela Puškaš¹*

Sažetak

Neuroni lateralnog hipotalamusa koji sintetišu peptide hipokretine/oreksine iz zajedničkog prekursora preprooreksina/preprohipokretina ključni su stabilizatori ciklusa budnost – spavanje. Regulacija budnosti i spavanja ostvaruje se kroz funkcionalnu interakciju između hipotalamusnih oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona moždanog stabla i GABAergičkih/galaninskih neurona ventrolateralnog preoptičkog jedra. Oreksini/hipokretini poreklom iz hipotalamusa ekscitiraju monoaminergičke neurone. Suprotno, ekscitirani monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju oreksinergičke neurone. GABAergički neuroni, koji sadrže i galanin, šalju inhibitorne signale i u monoaminergičke i u oreksinergičke neurone, dok monoaminergički neuroni šalju inhibitorne signale u GABAergičke neurone aktivne tokom spavanja. Takva organizacija međusobnih uticaja od velike je važnosti za stabilizaciju stanja budnosti.

Istraživanja su pokazala i da je gubitak oreksinergičkih neurona u direktnoj vezi sa pojavom narkolepsije, hipersomnije koja se karakteriše naglim upadima NREM i REM faze spavanja u budnost i čestim prelazima između spavanja i budnosti. Narkolepsiju može da prati i katapleksija koja se ispoljava iznenadnim slabljenjem mišićnog tonusa. Otkriće uzročne veze između gubitka oreksinergičke signalizacije i humane narkolepsije-katapleksije dovela je do novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u lečenju te bolesti.

Ključne reči: oreksin/hipokretin, hipotalamus, narkolepsija

Summary

The neurons of the lateral hypothalamus that synthesize peptides hypocretin/orexin from a common precursor prepro-orexin/prepro-hypocretin are the key stabilizers of sleep-wake cycle. Regulation of sleep-wake cycle is achieved through a functional interaction between orexinergic neurons of the hypothalamus, monoaminergic/cholinergic neurons of the brainstem and GABAergic/galanin neurons of the ventrolateral preoptic nucleus. Orexins/hypocretins originating from the hypothalamus excite monoaminergic neurons. In contrast to this, excited monoaminergic neurons reciprocally inhibit orexinergic neurons. GABAergic neurons, which also include galanin, send inhibitory signals to monoaminergic and orexinergic neurons, while monoaminergic neurons send inhibitory signals to GABAergic neurons who are active during sleep. Such an organization, with mutual influences is of great importance for the stabilization of sleep-wake cycle. Studies have also shown that the loss of orexinergic neurons is directly related to narcolepsy, a form of hypersomnia which is characterized by the sudden intrusion of NREM and REM sleep phase to wakefulness and frequent transitions between state of sleep and wakefulness. Narcolepsy may be accompanied by cataplexy, which is manifested by the sudden weakness of muscle tone. Discovery of the connection between the loss of orexinergic signaling and human narcolepsy-cataplexy has led to new diagnostic and therapeutic options in the treatment of this disease.

Key words: orexin/hypocretin, hypothalamus, narcolepsy

Uvod

U januaru 1998. godine Satklif i saradnici objavili su originalni rad u kome opisuju otkriće do tada nepoznate familije neuropeptida, koje su nazvali hipokretinima. Dva peptida, hipokretin 1 i 2, koja se prepisuju sa zajedničkog gena, dobila su takav naziv zbog jedinstvene ekspresije u hipotalamusu i homologije njihove peptidne sekvence sa peptidnom sekvencom sekretina. Imunohistohemijskom analizom mozga pacova pokazano je da su ti neuropeptidi lokalizovani oko forniksa, u neuronima dorzolateralnog hipotalamusa [1].

Istraživanja na humanom materijalu metodom *in situ* hibridizacije, pokazala su da se hipokretinski neuroni

kod ljudi nalaze u srednjem (tuberalnom) regionu hipotalamusa, oko vlakana forniksa, u lateralnoj i medialnoj hipotalamusnoj arei, odnosno, da su u sastavu ventromedijalnog i dorzolateralnog jedra. Dodatna istraživanja su pokazala da broj neurona u dorzolateralnom hipotalamusu koji sadrže hipokretin iznosi oko 3 000 kod pacova, a oko 50 000 kod ljudi [2].

Nezavisna istraživačka grupa Sakurai i saradnika (1998), istražujući endogene ligande za orfan receptore, otkrila je do tada nepoznate neuropeptide, oreksine. Oreksini su, na osnovu eksperimentalnih rezultata te istraživačke grupe, prvobitno prepoznati kao regulatori ponašanja

vezanog za ishranu, sa jedne strane zbog svoje isključive proizvodnje u lateralnoj hipotalamusnoj regiji (LHR) poznatoj kao centar za glad, a sa druge strane zbog svoje farmakološke aktivnosti. Naime, ustanovljeno je da se aplikacijom oreksina u treću moždanu komoru kod eksperimentalnih životinja stimuliše apetit, a konačni rezultat je povećanje telesne mase (otuda i naziv oreksin, od grčke reči orexis – apetit, ješnost) [3]. Komparacijom dobijenih rezultata dve pomenute istraživačke grupe, vrlo brzo je postalo jasno da su hipokretini i oreksini zapravo isti peptidi. Danas se termini oreksin i hipokretin koriste kao sinonimi.

Oreksini i oreksinski receptori

Polipeptid preprooreksin je indentifikovan kao biohemijski prekursor neuropeptida oreksina A i oreksina B. Kod ljudi gen za ovaj prepro-peptid se nalazi na dugom kraku hromozoma broj 17 u regionu 21 (17q21) i čine ga 1432 bazna para [4]. Od prekursorskog polipeptida, posttranslacionom proteolitičkom obradom, dobijaju se peptidi oreksin A (hipokretin 1) i oreksin B (hipokretin 2). Neuropeptid oreksin A se sastoji od 33 amino kiseline, a oreksin B od 28 aminokiselina, pri čemu je C terminalna polovina oreksina B vrlo slična onoj kod oreksina A (73% preklapanja, tj. 11 od 15 aminokiselina), dok je N terminalna polovina sekvence varijabilnija. Struktura oreksina A je identična među sisarima, dok se primarna struktura humanog oreksina B razlikuje za jednu do dve amino kiseline kada se poredi sa drugim vrstama sisara [4]. Nekoliko studija je pokazalo i da struktura ovih neuropeptida pokazuje visok stepen homologije sa drugim vrstama, kao što su pilići, žabe ili ribe. Očuvana struktura tokom evolucije ukazuje na važne fiziološke uloge koje ovi neuropeptidi imaju u organizmu.

Kod sisara, biološka aktivnost oreksina se ostvaruje putem dva receptora

vezana za G protein, koji se nazivaju oreksin 1 (OX_1R) i oreksin 2 (OX_2R) receptor. OX_1R ima veći afinitet za vezivanje oreksina A, nego za vezivanje oreksina B, dok OX_2R vezuje oreksin A i B sa sličnim afinitetom. OX_1R može da bude isključivo spojen sa $G_{q/11}$ podklasom heterotrimerskog G proteina, dok OX_2R može da bude spojen sa podklasama $G_{q/11}$ i $G_{i/o}$ [5].

Oreksinergički neuroni, uprkos vrlo maloj topografskoj lokalizaciji, difuzno inervišu ceo mozak, uspostavljajući naročito brojne sinaptičke kontakte sa korom prednjeg mozga, limbičkim sistemom i moždanim stablom, ali ne inervišu mali mozak. Posebno guste projekcije su nađene u hipotalamusu, i to u arkuatnom jedru (NA) i tuberomamilarnom jedru (TMN) [2].

U kranijalnom delu moždanog stabla najveća gustina oreksinergičkih vlakana i aksonske arborizacije nalazi se u locus coeruleusu (LC), gde je pokazana i masivna sinaptička inervacija noradrenergičkih neurona. Elektronsko mikroskopska analiza je pokazala da se radi o asimetričnim (ekscitatornim) sinapsama, pri čemu se broj sinapsi koje ostvaruje jedan

kateholaminergički neuron kreće od 10 do 17 [6].

Posmatrajući kaudalnije lokalizovane formacije moždanog stabla, zapaženo je da čak 20% vlakana završava u dorzalnom vagalnom kompleksu, gde su pokazane ekscitatorne sinapse, takođe sa noradrenergičkim neuronima, ali ne tako brojne kao u locus coeruleusu [7]. Inače, sve adrenergičke i noradrenergičke grupe neurona u moždanom stablu inervisane su oreksinergičkim vlaknima, kao i serotonin-ske neuronske grupe u nuclei raphe.

U skladu sa široko rasprostranjenim projekcijama oreksinergičkih neurona, i receptori za oreksine (OX_1R i OX_2R) pokazuju značajnu rasprostranjenost u CNS-u, uz delimično preklapanje distribucije. Naime, jedra kao što je LC uglavnom poseduju OX_1R , dok druga, uključujući tuberomamilarno jedro, nucleus accumbens i septalna jedra uglavnom poseduju OX_2R . Obe vrste receptora su uočene u nuclei raphes, kao i u laterodorzalnom tegmentalnom jedru (LDT) i pedikulopontnom tegmentalnom jedru (PPT) koja sadrže acetilholin [5].

Uloga oreksina i oreksinergičkih neurona u regulaciji ciklusa spavanja – budnost

Budnost se održava uz pomoć više neurotransmitera i neuronskih puteva. U sistem za održavanje budnosti uključeni su monoaminergički i holinergički neuroni moždanog stabla. Monoaminergički neuroni, uključujući noradrenergičke neurone LC, serotoninergičke iz raphe jedara i histaminergičke neurone iz tuberomamilarnog jedra, projektuju se difuzno u veliki mozak i međumozak. Drugu važnu grupu neurona koji indukuju budnost čine holinergički neuroni u moždanom stablu, koji se projektuju u talamus – područje od ključne važnosti u regulaciji kortikalne aktivnosti. Monoaminergički neuroni su izrazito aktivni tokom budnog stanja, dok svoju aktivnost značajno smanjuju u toku NREM faze spavanja i skoro potpuno prekidaju u toku REM faze. Podgrupa PPT i LDT holinergičkih neurona je aktivna tokom oba stanja, i budnosti i REM spavanja, i upravo ta grupa neurona reguliše aktivnost talamo-kortikalnih projekcija, koje su vrlo značajne za definisanje karakteristika EEG talasa u budnom stanju i tokom spavanja. Druge grupe neurona su aktivne isključivo tokom REM faze i smatra se da podstiču REM spavanje i REM atoniju [5]. Nasuprot njima, GABA/galanin neuroni u ventrolateralnom preoptičkom jedru (VLPO) hipotalamusa su aktivni tokom spavanja, a posebno tokom NREM faze i smatra se da iniciraju i održavaju NREM fazu [8]. VLPO neuroni i monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju jedni druge. Ova recipročna inhibicija između centra budnosti i spavanja odgovorna je za održavanje ciklusa budnosti i spavanja [5].

Intracerebroventrikularna (ICV) administracija oreksina A kod glodara dovodi do smanjenja REM i NREM faze spavanja i produžava budnost [9]. Identični rezultati dobijeni su i aplikacijom oreksina direktno u LC, tuberomamilarno jedro, laterodorzalno tegmentalno jedro ili lateralnu preoptičku areu. Elektrofiziološke studije su pokazale da oreksini povećavaju aktivnost monoaminergičkih neurona u LC, nuclei raphe i tuberomamilarnom jedru kao i holinergičkih neurona u bazalnom telencefalonu i laterodorzalnom tegmentalnom jedru,

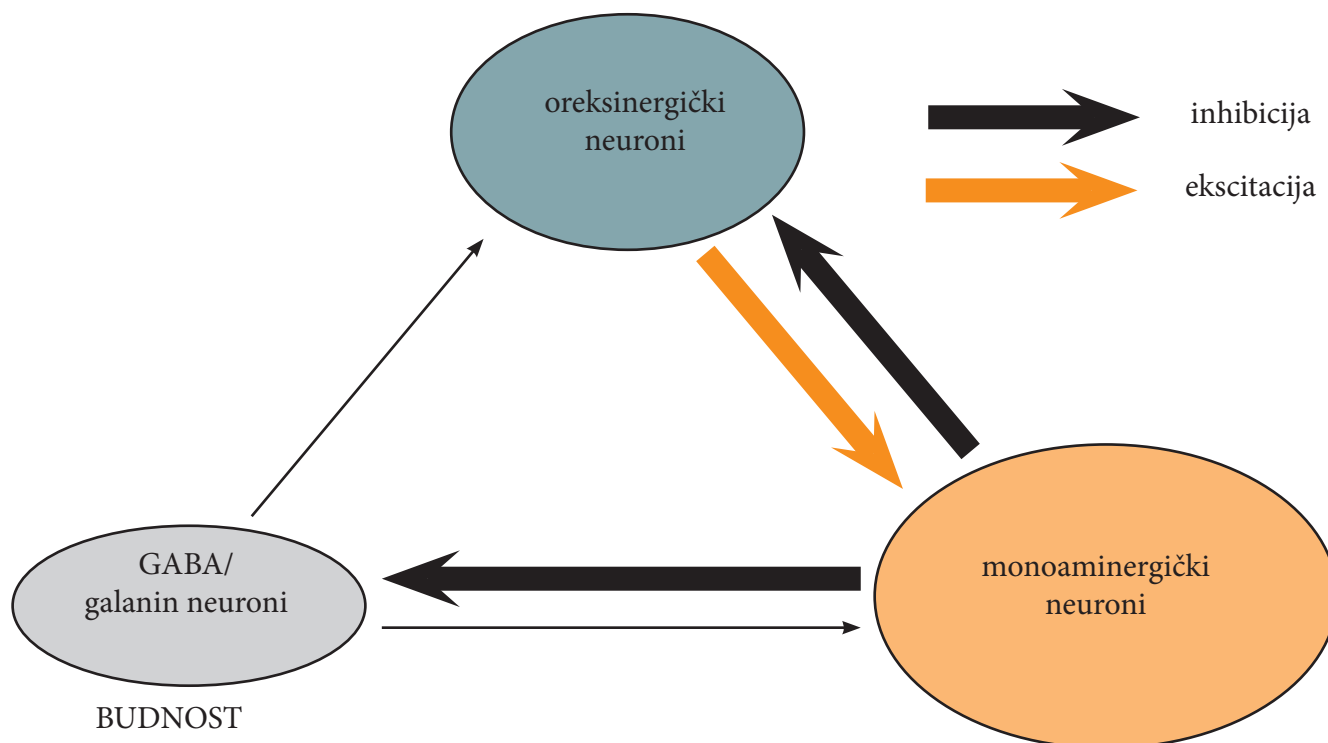
ali da nemaju nikakav uticaj na GABA neurone u VLPO [6, 10]. Radovi u kojima su korišćene mačke kao eksperimentalne životinje pokazali su da oreksin A inhibira holinergičke neurone u PPT putem aktivacije GABA interneurona i GABA neurona substantie nigre, pars reticulata [11]. Ti rezultati pokazuju da oreksinergički neuroni utiču na aktivnost PPT/LDT holinergičkih neurona, kako direktno, tako i indirektno, i preko njih regulišu ciklus budnosti i spavanja.

Istraživanja na transgenim miševima pokazala su da oreksinergički neuroni moraju biti „isključeni“ tj. neaktivni da bi se održala NREM faza spavanja i mišićna atonija koja se razvija u REM fazi [5]. Ovu ideju podržavaju i rezultati studije rađene na pacovima, koja je pokazala da oreksinergički neuroni tokom noći (period kada su oni aktivni) imaju povećanu ekspresiju Fos proteina, dok tokom dana nivo ekspresije ovog proteina pada [12]. U skladu sa tim su i rezultati koji pokazuju da je nivo oreksina u cerebrospinalnoj tečnosti viši tokom noći, kada dostiže i maksimum, dok opada tokom dana (faza odmora) [13]. Oreksinergički neuroni su najaktivniji tokom aktivne budnosti, smanjene aktivnosti u toku „mirne“ budnosti, veoma „tihan“ tokom NREM faze spavanja i skoro potpuno neaktivni tokom REM faze, ali sa povremenim pražnjenjem. Ovakav mehanizam regulacije moguće je održati zahvaljujući signalima koje oreksinergički neuroni primaju iz jedara uključenih u regulaciju spavanja i budnosti. GABA neuroni u preoptičkoj oblasti, uključujući i VLPO, gusto inervišu oreksinergičke neurone koji su snažno inhibirani i GABA_A i GABA_B receptorskim agonistima. Takođe, holinergički neuroni iz bazalnog telencefalona inervišu oreksinergičke neurone. Karbahol, holinergički agonist, aktivira podgrupu oreksinergičkih neurona [14]. Dakle, oreksinergički neuroni su inhibirani od strane neurona odgovornih za spavanje, a aktivirani od strane neurona iz regiona bazalnog telencefalona koji su odgovorni za stanje budnosti. Ta regulacija oreksinergičkih neurona je u skladu sa njihovom funkcijom u stabilizaciji budnosti.

Pored toga, serotoninergički i noradrenergički neuroni iz moždanog stabla deluju inhibitory na oreksinergičke neurone, dovodeći do hiperpolarizacije tih neurona, posredstvom receptora 5-HT_{1A} i α -2 adrenergičkih receptora na membrani [5]. Taj mehanizam negativne povratne sprege je od značaja za preciznu regulaciju oreksinergičkih neurona u cilju stabilizacije budnosti i spavanja.

Lokalni interneuroni takođe, mogu imati bitnu ulogu u regulaciji oreksinergičkih neurona. Utvrđeno je da na izolovanim uzorcima, oreksini A i B imaju ulogu u depolarizaciji oreksinergičkih neurona [15]. Čini se da bi taj efekat mogao biti izazvan oreksinom posredovanom ekscitacijom lokalnih glutaminergičkih neurona koji regulišu aktivnost oreksinergičkih neurona, bar delimično preko presinaptičke facilitacije oslobađanja glutamata [5]. Sa druge strane, i GABA_A uticaj lokalnih interneurona ima važnu ulogu u regulaciji aktivnosti oreksinergičkih neurona. Genski uzrokovan selektivni gubitak GABA_B receptora rezultuje poremećajima spavanja i budnosti [16].

Oreksinergički neuroni su ključni stabilizatori ciklusa spavanja i budnosti. Regulacija spavanja i budnosti ostvaruje se kroz funkcionalnu interakciju između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona i GABA_A neurona iz VLPO, aktivatora sna. Oreksini poreklom iz hipotalamusa ekscitiraju monoaminergičke neurone. Suprotno, ekscitirani monoaminergički neuroni recipročno inhibiraju oreksinergičke neurone. GABA_A neuroni, koji sadrže i galanin, šalju inhibitorne signale i u monoaminergičke i u oreksinergičke neurone, dok monoaminergički neuroni šalju inhibitorne signale u GABA_A neurone aktivne tokom spavanja. Ta trouglasta organizacija međusobnih uticaja je od velike važnosti za stabilizaciju stanja budnosti (Slika 1).

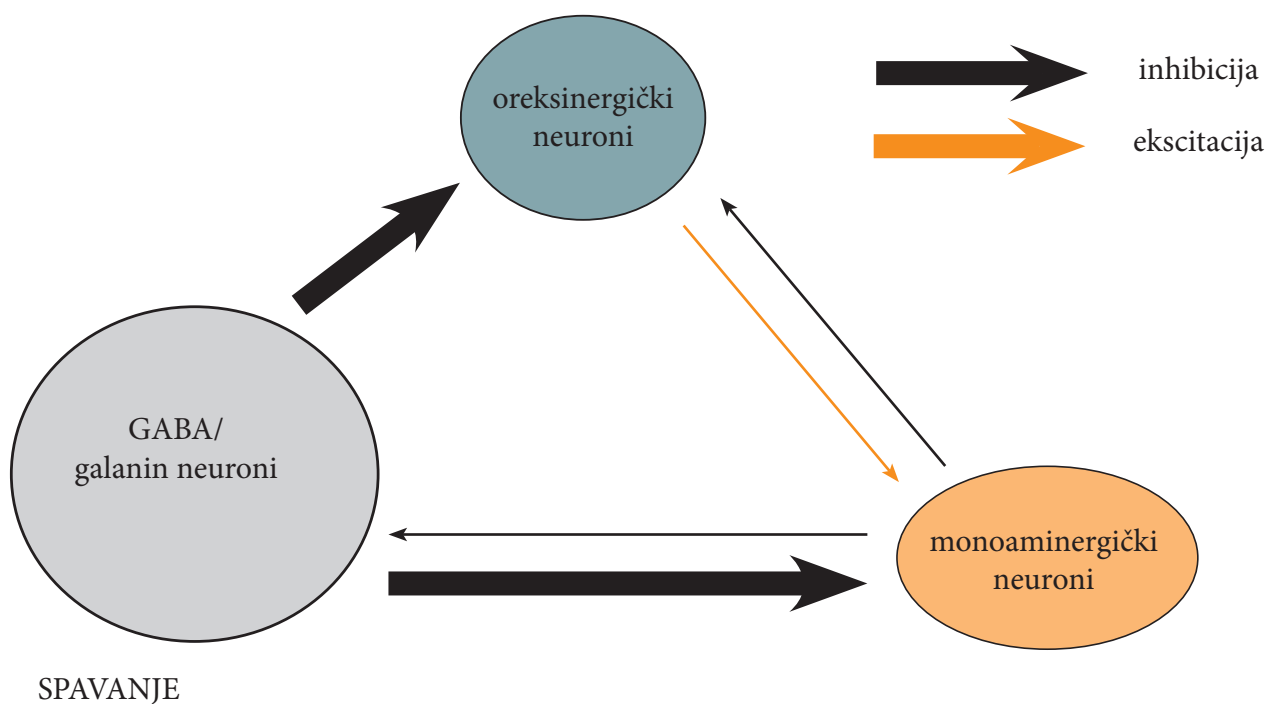


Slika 1. Prikaz mehanizma održavanja stanja budnosti. Međusobna interakcija između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih neurona i GABA/galaninskih neurona omogućava održavanje stanja budnosti. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signala. Modifikovano prema Sakurai i sar, Ann N Y Acad Sci, 2010.

Oreksinergički neuroni mogu da stabilizuju budnost jačanjem aktivnosti monoaminergičkih neurona tokom te faze. Istovremeno, mehanizmom negativne povratne sprege serotonergički i noradrenergički neuroni ša-

lju signale u oreksinergičke neurone i time održavaju aktivnost oreksinergičkih i monoaminergičkih neurona u odgovarajućim opsezima. Tokom spavanja, oreksinergički neuroni su neaktivni zajedno sa monoaminer-

gičkim neuronima, što je posledica uticaja jakih inhibitornih signala od strane GABA/galanin neurona iz VLPO (Slika 2) [5].



Slika 2. Prikaz mehanizma održavanja spavanja. Međusobna interakcija između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih neurona i GABA/galanin neurona omogućava održavanje spavanja. Tokom spavanja, oreksinergički neuroni su neaktivni zajedno sa monoaminergičkim neuronima, što je posledica uticaja jakih inhibitornih signala od strane GABA/galanin neurona. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signalima. Modifikovano prema Sakurai i sar, Ann N Y Acad Sci, 2010.

Narkolepsija

U kliničkoj slici narkolepsije kod ljudi osnovni onesposobljavajući simptom je preterana dnevna pospanost sa epizodama spavanja i sanjanja koje traju 10-15 minuta. Epizode spavanja javljaju se u situacijama u kojim bi i zdrava osoba mogla da postane pospana, kao što su monotonija ili postpardijska i može ih prekinuti bilo kakva draž. Ali, kod obolelih od narkolepsije, epizode spavanja mogu da nastanu i usred razgovora, šetnje, seksualnog odnosa, igranja na zabavi, vožnje automobila kao i u raznim drugim neuobičajenim okolnostima. Iznenađujući napadi sna u neprikladnim situacijama predstavlja osnovnu karakteristiku tog oboljenja [5, 17]. Primećeno je da pojedini pacijenti u toku naleta spavanja mogu da nastavite dotadašnju aktivnost na poluautomatski način i to bez svesnog uvida i sećanja. Narkolepsiju često prati i katapleksija koja se karakteriše iznenadnim smanjenjem mišićnog tonusa (mišićna atonija koja se može manifestovati padom vilice, otežanim govorom do kompletnog gubitka bilateralnog tonusa posturalnih mišića). Okidač za pojavu katapleksije jesu snažni emocionalni stimuli

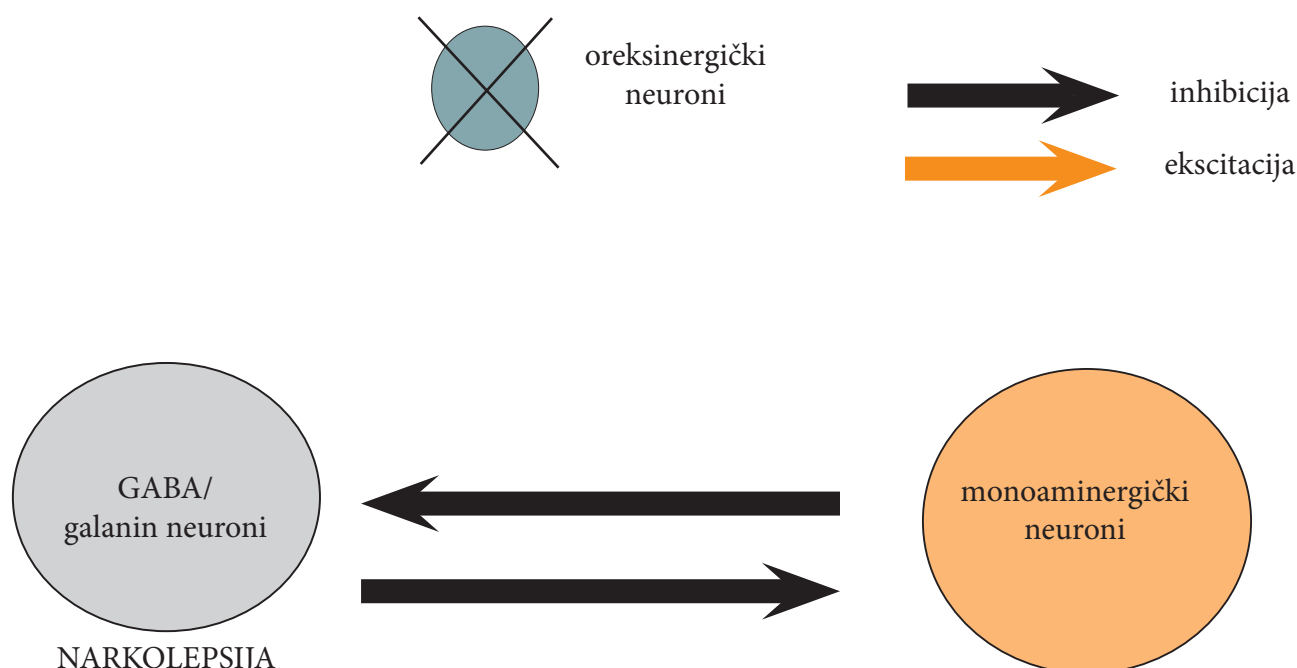
poput smejanja, uzbuđenja ili jak osećaj zadovoljstva.

Simptomi i znaci narkolepsije koja je praćena katapleksijom, obuhvataju dva različita patološka fenomena. Jedan je nemogućnost da se održi konsolidovan budni period i karakteriše se naglim prelaskom iz budnosti u NREM fazu. Taj fenomen se manifestuje kao preterana dnevna pospanost ili napadi spavanja. Drugi ključan fenomen je patološki upad REM faze u budnost, tokom kojih pacijent doživi halucinacije i paralizu spavanja [5].

U narkolepsiji, neuroni koji su pod uticajem hipokretina/oreksina usled nedostatka tih neuropeptida, mogu da pretrpe izmene u sinaptičkoj organizaciji koje omogućavaju aktivnost monoaminergičkim neuronima i bez stimulacije oreksinima. I najmanja smetnja u aktivnosti jedne od te dve grupe neurona lako može izazvati prelazak iz budnog stanja u spavanje, odnosno rezultuje čestim tranzicijama iz jednog stanja u drugo, što je osnovni poremećaj uočen kod narkolepsije.

Narkolepsija je opisana kod nekoliko životinjskih vrsta. Istraživanja su najčešće rađena na psima, a u poslednje vreme i na miševima. Uz pomoć prirodnog modela pseće narkolepsije naučnici su otkrili tačkaste mutacije u genu za hipokretinski/oreksinski receptor 2. To otkriće podržalo je hipotezu o ulozi oreksinergičkog neurotransmiterskog sistema u nastanku narkolepsije [18]. Skoro istovremeno druga grupa naučnika uspela je da stvori i model narkolepsije na homozigotnom preprohipokretin *knockout* mišu [19]. Oba otkrića na životinjama dala su podstrek za dalja istraživanja na ljudima.

Kod osoba sa narkolepsijom rađena su biohemijska ispitivanja cerebrospinalne tečnosti (CSF). U studiji koju su prvi objavili Nishino i saradnici, prikazano je da je koncentracija oreksina A u CSF kod ljudi koje pate od narkolepsije sa katapleksijom znatno niža od fizioloških vrednosti [20]. Kod pojedinih pacijenata koncentracija tog peptida u CSF je bila nemerljiva (donja granica za detekciju je 40 pg/ml). Sa druge strane, prosečan nivo oreksina A kod kontrolne grupe zdravih ispitanika bio je 280 pg/ml. Upara-



Slika 3. Prikaz recipročne inhibicije između VLPO neurona i monoaminergičkih neurona kod narkolepsije. Veličina krugova predstavlja relativnu aktivnost svakog regiona, debljina strelice predstavlja relativnu snagu ekscitatornih/inhibitornih signalima. Modifikovano prema Sakurai i sar, *Ann N Y Acad Sci*, 2010.

vo ta studija obezbedila je prvu jasnu vezu izmađu disfunkcije oreksinergičkog neurotransmiterskog sistema i narkolepsije kod ljudi. Takođe, istraživanja narkolepsije kod ljudi koja su rađena na postmortalnim uzorcima tkiva pokazala su nemerljive vrednosti oreksina u korteksu i ponsu kao i redukovani broj oreksinergičkih neurona u hipotalamusu za 80-100% [5].

Za razliku od toga, kod bolesnika sa narkolepsijom bez katapleksije i bolesnika sa idiopatskom hipersomnijom vrednosti oreksina A u CST odgovaraju referentnim vrednostima. Do takvih rezultata prvi su došli Kanbayashi i saradnici, a upravo ti rezultati potvrđeni su ispitivanjima na većem broju obolelih osoba i to samo nekoliko meseci od početka klinič-

kog ispoljavanja narkolepsije [21]. Ispitivanja su uključila i dečiji uzrast obolelih od narkolepsije bez katapleksije. Tako je dokazano da su niske koncentracije oreksina A specifične za narkolepsiju sa katapleksijom i da se taj deficit može ustanoviti već u ranoj fazi sindroma. Nalaz niskog nivoa oreksina A u CST kod pacijenata sa narkolepsijom-katapleksijom, dovela je do razvoja novog diferencijalno dijagnostičkog testa za ovu bolest.

Otkriće uzročne veze između gubitka oreksinergičke signalizacije i narkolepsije kod ljudi dovelo je do novih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti u lečenju ove bolesti. Trenutno se prekomerna pospanost kod narkolepsije leči psihostimulansima, dok se katapleksija leči trici-

kličnim antidepresivima [5]. Takođe, γ -hidroksibutirat se koristi u lečenju simptoma narkolepsije i katapleksije [22]. Lečenje tim jedinjenjem je problematično upravo zbog njegove ograničene efikasnosti, neželjenih dejstava poput nesаницe ili pogoršanja simptoma kao i zbog potencijalne zloupotrebe tog sredstva [5].

Zaključno, narkolepsija je neurološki poremećaj koji se karakteriše nemoćnošću da se održi stanje budnosti, patološkim upadima NREM i REM faze u budnost i čestim prelazima između spavanja i budnosti. Imajući u vidu deficit oreksina koji prati narkolepsiju, takva simptomatologija sugeriše na značajne fiziološke uloge oreksina u održavanju i stabilizaciji spavanja i budnosti [5].

Zaključak

Najznačajnija uloga oreksinergičkih neurona je stabilizacija ciklusa spavanja i budnosti koja se održava uz pomoć funkcionalne interakcije između oreksinergičkih neurona, monoaminergičkih/holinergičkih neurona i GABA/galanin neurona. Kod obolelih od narkolepsije usled nedostatka oreksinergičke signalizacije uspostavlja se kružni neuronski put između

GABA/galanin neurona aktivnih u spavanju i monoaminergičkih neurona aktivnih u budnom stanju. Te dve komponente inhibiraju jedna drugu, pri čemu se stvara inhibitorski kružni neuronski put koji može da izazove nagle prelaze iz stanja budnosti u spavanje, što predstavlja osnovnu manifestaciju u kliničkoj slici narkolepsije.

Napomena

Nosilac rada dr Nela Puškaš, Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Rad je finansiran sa projekta br. 175061 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 322-7.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
- Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, et al. Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999; 274: 17771-6.
- Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200: 149-61.
- Horvath TL, Peyron C, Diano S, Ivanov A, Aston-Jones G, Kilduff TS, et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system. *J Comp Neurol* 1999; 415: 145-59.
- Puškaš N, Papp RS, Gallatz K, Palkovits M. Interactions between orexin-immunoreactive fibers and adrenaline or noradrenaline-expressing neurons of the lower brainstem in rats and mice. *Peptides* 2010; 31: 1589-97.
- Saito YC, Tsujino N, Hasegawa E, Akashi K, Abe M, Mieda M, Sakimura K, Sakurai T. GABAergic neurons in the preoptic area send direct inhibitory projections to orexin neurons. *Front Neural Circuit* 2013; 7: 1-13.
- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wattam TA, Holmes B, Jones BE, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10911-6.
- Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, et al. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience* 2001; 108: 177-81.
- Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Kayama Y, et al. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol* 2005; 568: 1003-20.
- Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, et al. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci* 2001; 21: 1656-62.
- Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, et al. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1075-81.
- Ohno K, Hondo M, Sakurai T. Cholinergic regulation of orexin/hypocretin neurons through M(3) muscarinic receptor in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 485-91.
- Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN. Hypocretin/Orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron* 2002; 36: 1169-81.
- Matsuki T, Nomiya M, Takahira H, Hirashima N, Kunita S, Takahashi S, et al. Selective loss of GABA(B) receptors in orexin-producing neurons results in disrupted sleep/wakefulness architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 4459-64.
- Lakocevic M, Rajsic N. Hypocretin neurotransmitter system and narcolepsy. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 393-396.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
- Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-51.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevssimalova S, Lammers G, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 381-88.
- Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 2002; 11: 91-93.
- Zeitler JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 368-74.

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje za gerijatriju „Prof. dr Petar Korolija“

³ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁴ Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje za bubrežne bolesti

⁵ Kliničko-bolnički centar „Bežanijska Kosa“, Interna klinika

⁶ Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Interna klinika, Kliničko odeljenje za endokrinologiju

SAVREMENI PRISTUP GERIJATRIJSKOM PACIJENTU — POLA VEKA GERIJATRIJSKE MEDICINE U SRBIJI

A MODERN APPROACH TO A GERIATRIC PATIENT – HALF A CENTURY OF GERIATRIC MEDICINE IN SERBIA

*Nebojša Despotović,^{1,2} Živana Milićević,^{1,3} Mladen Davidović,¹ Nada Dimković,^{1,4}
Siniša Dimković,^{1,5} Teodora Beljić-Živković,^{1,6} Predrag Erceg,^{1,2} Dragoslav P. Milošević^{1,2}*

Sažetak

Koje su posebnosti savremenog pristupa gerijatrijskom pacijentu? Najpre, to je odnos prema starijem bolesniku, gde se u prvi plan ne postavlja bolest, odnosno lečenje određenog organskog sistema, nego lečenje čoveka u celosti. Ukoliko nam znanje i trud interdisciplinarnog tima omogući da se stariji bolesnik izleči, ne smatramo da smo puno uradili ako ne omogućimo i uspešan oporavak, odnosno da samostalno „stane na noge“.

Savremeni pristup gerijatrijskom pacijentu polazi od 50-godišnjeg iskustva u kliničkom radu sa starijim pacijentima, kao i bazičnih nauka, nastavlja sa primenom savremenih trendova u lečenju najčešćih bolesti- bubrežne insuficijencije, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i dopunjuje se posebnostima u lečenju starijih bolesnika- osvrtnom na jatrogenozu i primenu gerijatrijske procene u svakodnevnoj gerijatrijskoj praksi.

Ključne reči: starost, ćelija, lečenje

Summary

What is specific about the modern approach to geriatric patients? First of all, it is the approach to elderly patients, whose primary target is not a particular disease or the treatment of a system of organs, but the treatment of the entire person. If our interdisciplinary team's knowledge and efforts do result in healing an elderly person, we do not consider ourselves successful unless there is a complete recovery or, in other words, unless the elderly patient is back on their feet.

The modern approach to geriatric patients is based on 50 – year experience in clinical work with elderly patients, as well as on fundamental science, but it also applies current trends in the treatment of common diseases (e.g. the final stage of renal disease, arterial hypertension, diabetes). Finally, the approach is completed with specificities in treating elderly patients – i.e. focus on iatrogenesis and the application of geriatric assessment in everyday geriatric practice.

Key words: aging, cell, treatment.

Pola veka gerijatrijske medicine u Srbiji

Ove godine navršava se 50 godina od osnivanja Kliničkog odeljenja za gerijatriju Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“. Prvo gerijatrijsko odeljenje na Balkanu, i danas važi za jedino „pravo“ gerijatrijsko odeljenje u Srbiji. Prvi

načelnik ovog odeljenja bio je redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, dr Petar Kozrolija, koji je kasnije bio i predsednik Srpskog lekarskog društva, i osnivač i prvi predsednik Gerontološkog dru-

štva Srbije. Godine 1994. osnovana je Katedra za posle diplomsku nastavu iz gerontologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, koja je do sada iznedrila 5 nastavnika i jednog saradnika.

Promena ćelija u procesu starenja

Osnove promena u toku starenja događaju se na nivou ćelija: nestabilnost genoma, skraćivanje telomera, epigenetske promene, gubitak proteostaze, poremećaj funkcije mitohondrija, izmenjeni trofički i bioenergetski signalni

putevi, replikativna starost. Različiti stimuli mogu transformisati normalnu ćeliju u ostarelu ćeliju koja kao posledicu ispoljava smanjenu osnovnu (tkivnu) funkciju, proizvodi u većoj meri inflamatorne supstance, deluje na sused-

ne ćelije i udaljene ćelije (čime dovodi do morfološkog ispoljavanja znakova starosti), ali i blokira proliferaciju oštećenih ćelija (ispoljavajući anti-kancerogeno dejstvo) (1).

Savremeni pristup lečenju najčešćih bolesti starijih pacijenata

Morfološke manifestacije starenja koje obuhvataju promene u svim organskim sistemima ne isključuju mogućnost „zdravog“ starenja (2). Sa druge strane, manifestacije bolesti gerijatrijskog pacijenta pokazuju određene specifičnosti: multimorbidnost (postojanje više hroničnih bolesti u isto vreme), atipično ispoljavanje bolesti, ispoljavanje različitih bolesti na isti način - kroz „gerijatrijski sindrom“ (različite bolesti vode dezorijentisanosti, nestabilnosti u kretanju, padu, nepokretnosti, dekusibusima, inkontinenciji..) (3).

Posebni savremenog pristupa gerijatrijskom pacijentu najbolje se uočavaju razmatranjem specifičnosti lečenja čestih oboljenja: popuštanje bubrega, arterijska hipertenzija, šećerna bolest. Iako je danas opšte prihvaćen način lečenja teških formi popuštanja bubrega - dijaliza, u starijem životnom dobu, odluka o dijalizi se teško donosi, te se postavlja pitanje etičkih problema. Sami stari žele da budu dijalizirani, pre svega zbog oslobađanja od simptoma, kao i zbog postizanja što veće nezavisnosti. Sa druge strane, postoji devet različitih vrsti preporuka o početku / načinu tretmana dijalizom u odnosu na: medicinske indikacije, prognozu, etičke dileme, komorbiditete, starost (4).

Arterijska hipertenzija (AH) kod sta-

rih osoba ima svoje posebne karakteristike: visok sistolni krvni pritisak (KP), veliki pulsni pritisak, visok rizik za kardiovaskularne komplikacije. Izmenjene preporuke za tretman AH kod starijih osoba jasno definišu ciljne vrednosti KP – 140/90 mm Hg, uz komentar da treba barem dostići vrednosti sistolnog KP bliske 140 mm Hg (5). Lečenje započeti postepeno, jednim lekom (npr. kalcijum antagonistom), ali veliki broj pacijenata zahteva kombinovanu terapiju (kalcijum antagonist + ACE inhibitor), vodeći računa o mogućim komplikacijama (npr. posturalna hipotenzija). Primena savremene terapije dijabetesa moguća je i kod starih osoba. Pioglitazon, predstavnik glitazona, pogodan je za starije osobe sa smanjenom funkcijom bubrega, a neželjeni efekti se odnose pre svega na zadržavanje tečnosti i nastanak edema. Starije osobe imaju veću korist od ranog uvođenja insulina (6). Hipoglikemija je najčešći neželjeni efekat, a insulinski analozi smanjuju broj epizoda hipoglikemije. Sitagliptin, predstavnik inhibitora DDP-4, retko izaziva hipoglikemije, dok se saksagliptin može koristiti jednom dnevno, a linaagliptin ne zahteva smanjenje doze u bubrežnoj insuficijenciji.

Primenu medikamentozne terapije kod starih osoba otežava pojava jatrogeneze, odnosno bilo koje bolesti ili stanja koje je posledica primene dijagnostičke ili terapijske procedure. U širem smislu, jatrogene komplikacije u starijoj životnoj dobi su: neželjena dejstva lekova, padovi, bolničke infekcije, dekubitusi, delirijum i komplikacije povezane sa hirurškim zahvatima. Faktori rizika za pojavu jatrogeneze kod starih su: brojni komorbiditeti, brojni lekari, hospitalizacija i polifarmacija i/ili greške u medicaciji (3). Stariji od 75 godina primaju u proseku 3 propisana leka, uz još 1,5 lek prosečno koji sami kupuju u apoteci.

Savremeni pristup gerijatrijskom pacijentu, ne samo zbog posebnosti ove starosne grupe, već i zbog teških materijalnih uslova u našem društvu, zahteva primenu kratke gerijatrijsku procene pri svakom susretu sa starijim pacijentom. Ova procena obuhvata ne samo medicinski deo, već i socijalni deo, kojim procenjujemo ko je pacijent, ko brine o njemu, da li mu je potrebna socijalna pomoć, kao i procenu funkcionalnog statusa (2,3) gde se procenjuje da li je pacijent potpuno samostalan u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti, ili je delimično sposoban, ili je u potpunosti zavisao od tuđe pomoći.

Zaključak

Osnov promena tokom starenja čine promene na nivou ćelije. Iako je moguće i poželjno „zdravo“ stariti, kod starih osoba česte su bolesti sa atipičnim manifestacijama i pojavom komorbiditeta. Uz neke posebnosti, većina preporuka za tretman bubrežne insuficijencije, arterijske hiper-

tenzije ili dijabetesa važe u starijoj životnoj dobi, uz oprez od pojave jatrogenoze. I na kraju, pored medicinskog dela, gerijatrijska procena zahteva procenu i socijalnog statusa, kao i funkcionalnog statusa svake starije osobe.

Napomena

Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Savremeni pristup gerijatrijskom pacijentu, na 42. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 11.12.2013. godine.

Literatura

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell* 2013;153:1194-1217
2. Davidović M, Milošević DP, Kostić V (ured). Savremena gerijatrija. Samostalno izdanje autora, Beograd 2003
3. Davidović M, Milošević DP (ured). Medicinska gerontologija. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd 2007
4. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007;146:177-183
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-1357
6. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-631

¹Vascular surgery Clinic, "Dedinje" cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

²School of Medicine, Belgrade University, Belgrade, Serbia

³Clinical Centre Kragujevac, Vascular surgery Department, Kragujevac, Serbia

The Role of The Carotid Database in Prospective Survey of Patients With Carotid Atherosclerosis Unsuitable For Surgical or Endovascular Treatment

Uloga postojanja baze podataka u istraživanju pacijenata obolelih od karotidne ateroskleroze na koje se ne može primeniti hirurško i endovaskularno lečenje

*Djordje Radak^{1,2}, Slobodan Tanaskovic¹, Srdjan Babic¹, Vuk Sotirovic¹, Predrag Gajin^{1,2},
Dario Jovic¹, Predrag Matic¹, Predrag Jovanovic¹, Branko Lozuk¹, Goran Vucurevic¹,
Dragoslav Nenezic M.^{1,2}, Petar Popov^{1,2}, Sasa Sretenovic³, Nenad Ilijevski^{1,2}*

Abstract

Randomized Controlled Trials (RCT) comparing carotid endarterectomy (CEA) and carotid angioplasty and stenting (CAS) provide the key data in appropriate treatment of carotid atherosclerosis. Still further survey of patients' not meeting inclusion criteria or patients' unsuitable for randomization is not mentioned during the follow up and thus seriously impairing the message these trials are sending to the world medical community. The answer to this question can be obtained from specially created carotid databases (CDB) that include all patients diagnosed and treated for carotid atherosclerosis. Besides preoperative characteristics, CDB includes all the details regarding diagnostic (ultrasound, CT angiography) and interventional (CEA or CAS) procedures in each included patient. In addition to this valuable material, CDB provides very important information about the patients during the follow-up and especially the patients who were not treated by any interventional procedure (CEA or CAS). The results of further treatment and follow up of patients' unsuitable for the CEA or CAS are needed to give 'real-world' answer which of the two procedures is superior to another in the treatment of carotid atherosclerosis. Specially created carotid databases could give the answers to this specific question.

Carotid atherosclerosis treatment

Carotid atherosclerosis represents one of the leading causes of cerebral ischemia and stroke with share up to 70-90%. Timely diagnosis and appropriate treatment of the patients with carotid atherosclerosis significantly influence decreased stroke rate. Several treatment options are recommended for patients with severe carotid atherosclerotic disease: surgical (carotid endarterectomy), endovascular (carotid angioplasty and stenting) and the best medical therapy.

Since its first introduction by De Bakey et al [1], carotid endarterectomy (CEA) experienced a precipitous success in world public community with constant improvement of surgical technique. Later on, prospective randomized studies [2,3] confirmed the benefit of CEA in stroke prevention in symptomatic patients when compared to medical treatment showing that CEA is the gold standard in carotid atherosclerosis

treatment. Cochrane Database systematic review clearly indicated that CEA reduces the incidence of stroke and death in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. [4,5] It is still controversial as to which surgical technique should be preferred ('standard' of eversion endarterectomy), still eversion CEA has been identified as an independent factor contributing to a better outcome after the surgery. [6,7] At our institution, eversion CEA was firstly performed in 1991, and over the years it has completely replaced standard longitudinal arteriotomy for primary treatment of atherosclerotic carotid disease. Till 2010 at our Institute nearly 10.000 eversion CEAs were performed [8] and just over 12.000 so far, with excellent neurological and overall outcome.

In the last decade carotid angioplasty and stenting (CAS) raised as less invasive alternative to CEA for carotid

atherosclerosis treatment. To evaluate the most appropriate treatment option for carotid atherosclerosis numerous randomized controlled trials (RCT) compared CEA and CAS in the terms of early and long-term results. [9-14] These studies included several hundreds of symptomatic and asymptomatic patients randomized to CEA and CAS with International Carotid Stenting Study (ICSS) Trial and The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) including the largest number of patients (1713 and 2502). [13,14] All of aforementioned studies indicated that CAS is not inferior to CEA in primary carotid atherosclerosis treatment except for Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial and ICSS Trial [12,13] showing that CAS is associated with statistically significant increased post-procedural risk when compared to CEA.

Randomized Controlled Trials (RCT) for carotid atherosclerosis –The role of Carotid Database (CDB)

There is no doubt that RCTs provide the key data in appropriate treatment of carotid atherosclerosis that greatly contribute to designing of official guidelines published by the world's leading associations. Still, in none of the largest trials [9-14] further survey of patients' not meeting inclusion criteria or patients' unsuitable for randomization is mentioned during the follow up that could provide valuable information.

A large number of patients is not considered at all for the randomization since CAS is not possible or might be performed with high-risk in patients >80 years of age, highly symptomatic lesions, severe atherosclerosis and calcifications of the aortic arch, severe calcifications or tortuosity of the common carotid artery, internal carotid artery (ICA) pathological

elongations or tortuosity, aortic arch anomalies, poor femoral access, long near to occlusion ICA lesion or severe renal insufficiency. In most of such patients CEA could be performed with a favorable outcome, still further survey of such patients are not presented in RCTs and thus decreasing applicability of the CEA on one side making unrealistic compare of CAS and CEA on the other. The authors of recently published paper [15] have analyzed 48035 CEAs from a large international vascular registry and concluded that RCTs for carotid atherosclerosis treatment provide useful information by also that further longitudinal follow up of non-operated patients is needed as well.

The answer to this question can be obtained from specially created databases. Three years ago at our Insti-

tute specially designed carotid database (CDB) was created that enrolls all patients diagnosed and treated for carotid atherosclerosis. CDB includes all preoperative characteristics of the patient: demographic data, risk factors, laboratory findings, previous medications, diagnostic procedures performed prior to admission or any past medical history. Following admission appropriate diagnostic procedures are performed (color duplex ultrasonography, CT angiography, brain CT) and fulfilled within the CDB as well. If the patient is referred to surgical or endovascular treatment all the details regarding the procedure itself are fulfilled within the separate sheet in the CDB as well as all the details on the discharge including post-procedural or other intra-hospital complications, laboratory findings and medications.

Analysis of the data from the CDB provides us the answers to numerous questions of appropriate treatment modalities of carotid atherosclerosis, association with other diseases and the prevention of possible complications. In addition to this valuable

material, CDB gives us very important information about the patients during the follow-up and especially the patients who were not treated by any interventional procedure (CEA or CAS). In this way we obtain information about the natural course of

carotid disease, symptoms and ischemic events that appear during the follow up that helps us to promptly react by the means of interventional procedures.

Conclusion and perspectives

The results of further treatment and follow up of patients unsuitable for randomization in large RCTs are needed to give 'real-world' answer which of the procedures (CEA or CAS) is superior to another in the treatment of carotid atherosclerosis. By analyzing the CDB important information of

further survey of patients not referred to any interventional procedure could be obtained, natural course of the disease and the answer to the most optimal treatment modality of carotid atherosclerosis that should be performed.

No competing interest declared

No disclosures

Acknowledgments

This manuscript was partially supported by grant No. 41002 funded by the Ministry of Science, Republic of Serbia.

References

- De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC. Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian and vertebral arteries. *Ann Surg* 1959;149:690e710.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998;339:1415-1425.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-138.
- Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001923.
- Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001081.
- Cao P, Giordano G, De Rango P, et al. A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy: study design and preliminary results the EVEREST Trial. *J Vasc Surg* 1998;27:595e605.
- Shah DM, Darling RC 3rd, Chang BB, et al. Analysis of factors contributing to improved outcome for carotid endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 2004;17:257e9.
- Radak D, Tanasković S, Matić P, Babić S, Aleksić N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy- our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(7):924-8.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-501.
- CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-37.
- Space Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
- Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
- Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-997.
- Mantese VA1, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG; CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S31-4.
- Menyhei G1, Björck M, Beiles B, Halbakken E, Jensen LP et al. Outcome following carotid endarterectomy: lessons learned from a large international vascular registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(6):735-40.

INDEKS AUTORA

- Babić Srđan 32, 51
Bajčetić Danica 32
Bajčetić Miloš 42
Beljić-Živković Teodora 48
Čalija Branko 32
Ćirić Milan 36, 42
Davidović Mladen 48
Despotović Nebojša 48
Dimković Nada 48
Dimković Siniša 48
Dragović Gordana 24
Erceg Predrag 48
Gajin Predrag 32, 51
Ilijevski Nenad 32, 51
Jevtović Đorđe 24
Jocić Dario 32, 51
Jovanović Dragana 17
Jovanović Marijana 32
Jovanović Predrag 32, 51
Jović Miodrag 32
Kontić Milica 17
Kostić Jelena 36, 42
Labudović-Borović Milica 36, 42
Lakočević Milan 36, 42
Latas Milan 13
Lozuk Branko 51,
Malović Dragana 24
Marić Gorica 36
Matić Predrag 32, 51
Milenković Branislava 13, 17
Milićević Živana 48
Milošević P. Dragoslav 48
Minić Predrag 17
Mirčić Aleksandar 42
Mitić-Milikić Marija 17
Nagorni Obradović Ljudmila 17
Nenezić Dragoslav 32, 51
Pešut Dragica 17
Popov Petar 32, 51
Puškaš Nela 36, 42
Radak Đorđe 32, 51
Radić Neda 42
Radovanović Sanja 17
Ranković-Ničić Ljiljana 32
Sotirović Vuk 32, 51
Sretenović Saša 51
Strugarević Evgenija 32
Škodrić Trifunović Vesna 17
Tanasković Slobodan 32, 51
Tomanović Nada 36
Trtica Marko 36
Vojvodić Nikola 4
Vučurević Goran 32, 51
Zaletel Ivan 36, 42
Žunić Svetlana 17

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 skraćenica. 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, (10), ¹⁰, [10]). Na posebnom listu 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, skraćen (intemacionalni) 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 pložene 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 posebnom listu 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 disketi.

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
Prof. dr 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, (10), ¹⁰, [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 diskette.

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
Prof.dr Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr ĐORĐE RADAČ

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:
Mr VIKTORIJA JOKSIMOVIĆ

Lektor za srpski jezik:
NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik:
DANKA SINADINOVIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija:
11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 327

Realizacija:
Grafostil d.o.o. Kragujevac

Tiraž:
500 primeraka