

Peer – Reviewed Medical Scientific Journal

ISSN 0354 6934



Zvezdara Clinic Proceedings



NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION
ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA

Published Biannually by the Zvezdara University Medical Center

Zvezdara Clinic Proceedings
ISSN 0354 6934
Zvanični časopis KBC Zvezdara



Osnivač, vlasnik i izdavač:

Kliničko bolnički centar Zvezdara
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
V.D. Direktor: Prof. dr Petar Svorcan
Internet strana: <http://www.kbczvezdara.rs/>

Izdavački savet:

Prof. dr Petar Svorcan
Prof. dr Teodora Beljić Živković

Adresa uredništva:

KBC „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
Telefoni: +381 11 3810686
+381 60 8838055
+381 64 2501899
E-pošta: predrag.erceg@kbczvezdara.rs;
predrag.erceg@med.bg.ac.rs
Internet strana:
www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/

Štampa: Blenda, Gavrića Principa 2, Beograd

Tehnički urednik: Zlatko Isailović

Fotografije: Mihajlo Kujundzić i Aleksandar Pešić

Tiraž: 500 primeraka

Članci su u celosti dostupni na internet stranici:
<http://www.kbczvezdara.rs/srl/zvezdara-clinic-proceedings/>

Uredništvo:

Editor-in-Chief:

Predrag ERCEG

Associate Editors:

Nebojša DESPOTOVIĆ
Nataša MARKOVIĆ NIKOLIĆ

Secretary:

Jelena TOŠIĆ DRAGOVIĆ

Editorial Board:

Aleksandar JANKOVIĆ
Gordana GLIGORIJEVIĆ
Marina ANĐELIĆ JELIĆ
Milica DEKLEVA MANOJLOVIĆ
Milica MARJANOVIĆ PETKOVIĆ
Miroslav STAMENKOVIĆ
Nataša PETROVIĆ STANOJEVIĆ
Rade KOSANOVIĆ
Srđan MARKOVIĆ
Tatjana DAMJANOVIĆ
Svetlana KOSTIĆ DEDIĆ
Vesna DOPUĐA PANTIĆ
Vesna JAKŠIĆ
Aleksandar KARAMARKOVIĆ

Secretariat:

Ana BULATOVIĆ
Gordana MIHAJLOVIĆ

Past Editors:

Nada DIMKOVIĆ
Obren POPOVIĆ

Founder:

Obren POPOVIĆ



CLINICAL DEPARTMENT OF PEDIATRICS "DR. OLGA - DEDIJER"
KLINIČKI INSTITUT ZA PEDIJATRIJU "DR OLGA POPOVIĆ - DEDIJER"



Sadržaj

Originalni članci

- 1 Korelacija serumskog amonijaka i psihometrijskog testa sa težinom kliničke slike hepatične encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre**
Maša Pantelić, Dušica Vrinić-Kalem, Tatjana Radaljic i Petar Svorcan
- 7 Rezultati testiranja olfaktorne funkcije kod zdravih odraslih osoba**
Srđan Milićević i Svetlana Valjarević

Prikazi bolesnika

- 10 Neočekivano strano telo kao uzrok kratkotrajnog curenja iz nosa**
Srđan Milićević i Svetlana Valjarević

Pregledni članci

- 13 Savremeni tretman infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta**
Stefan Živković, Milan Grujić, Jovana Stević, Luka Čučić, Aleksandar Davidović, Nataša Marković-Nikolić i Milica Dekleva
- 17 Predijabetes i kardiovaskularni rizik**
Milica Marjanović Petković, Teodora Beljić Živković i Miljanka Vuksanović

Pisma uredniku

- 20 Endovaskularno lečenje periferne arterijske bolesti femoropoplitealne regije korišćenjem balon katetera i stentova obloženih paklitakselom potencijalno povezano sa povećanim mortalitetom**
Milan Pantelić
-



DEPARTMENT OF MEDICINE (LEFT) AND CLINICAL DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND METABOLIC DISORDERS WITH DIALYSIS CENTER "PROF. DR. VASILJE JOVANOVIĆ" (RIGHT)
KLINIKA ZA INTERNE BOLESTI (LEVO) I KLINIČKO ODELJENJE ZA NEFROLOGIJU I METABOLIČKE POREMEĆAJE SA DIJALIZOM "PROF. DR VASILJE JOVANOVIĆ" (DESNO)



Contents

Original Articles

- 1 **Correlation of serum ammonia levels and psychometric test with severity of clinical findings in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis**
Maša Pantelić, Dušica Vrinić-Kalem, Tatjana Radaljic and Petar Svorcan
- 7 **Olfactometry testing results in healthy adults**
Srđan Milićević and Svetlana Valjarević

Case Report

- 10 **Unusual foreign body as cause of short-term rhinorrhea**
Srđan Milićević and Svetlana Valjarević

Review Articles

- 13 **Contemporary treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction**
Stefan Živković, Milan Grujić, Jovana Stević, Luka Čučić, Aleksandar Davidović, Nataša Marković-Nikolić and Milica Dekleva
- 17 **Prediabetes and cardiovascular disease risk**
Milica Marjanović Petković, Teodora Beljić Živković and Miljanka Vuksanović

Letters to the editor

- 20 **Endovascular treatment of peripheral arterial disease of femoro-popliteal region using paclitaxel-eluting stents potentially associated with increased mortality**
Milan Pantelić
-



DEPARTMENT OF SURGERY – NIKOLA SPASIĆ FOUNDATION AND POLYCLINIC (BELOW)
HIRURŠKA KLINIKA – ZADUŽBINA NIKOLE SPASIĆA I POLIKLINIKA (DOLE)

Korelacija serumskog amonijaka i psihometrijskog testa sa težinom kliničke slike hepatične encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre

Correlation of serum ammonia levels and psychometric test with severity of clinical findings in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis

Maša Pantelić,¹ Dušica Vrinčić-Kalem,¹ Tatjana Radaljac,¹ Petar Svorčan^{1,2}

Hepatic encephalopathy (HE) is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations – ranging from a minimal subclinical HE, which is diagnosed by alterations in the psychometric performance to stupor and coma. The aim of this study is to examine correlation between serum ammonia levels and psychometric test (Number Connecting Test A, NCT-A) with severity of HE in patients with liver cirrhosis.

A total of 74 patients with liver cirrhosis were enrolled in the study. The severity of HE was based on the West Haven criteria for grading of mental status. Ammonia levels were measured from venous blood. All patients performed the NCT-A and test result were expressed in seconds.

30 patients had no symptoms or signs of HE (grade 0). 33.8% patients had grade I, 10.8% had grade II and 14.8% patients had grade III. A strong statistical correlation between NCT-A and the severity of HE ($Rho = 0.796$; $p < 0.001$) was identified, while there was no statistically significant correlation between serum ammonia levels and severity of HE ($Rho = 0.144$; $p = 0.222$).

NCT-A can be a significant tool for the assessment of the severity of HE, while the serum ammonia levels are not reliable for assessing the severity of HE.

Keywords: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, serum ammonia, NCT-A.

Hepatična encefalopatija (HE) se karakteriše širokim spektrom kliničkih manifestacija – od minimalne subkliničke HE koja se dijagnostikuje promenama u izvođenju psihometrijskih testova do stupora i kome. Cilj ovog istraživanja je da se ispita da li postoji korelacija između nivoa serumskog amonijaka i psihometrijskog testa (test povezivanja brojeva, eng. Number Connection Test A, NCT-A) sa kliničkim stepenom HE kod pacijenata sa cirozom jetre.

Istraživanjem je obuhvaćeno 74 pacijenta sa cirozom jetre. Klinički stepen HE određivan je na osnovu West Haven kriterijuma, a nivo amonijaka iz venske krvi. Svi pacijenti uradili su psihometrijski test NCT-A i vrednosti testa su izražene u sekundama.

Prema West Haven kriterijumima 30 pacijenata nije imalo HE (0 stepen). Kod 33,8% pacijenata bili su prisutni simptomi i znaci HE I stepena, dok je HE II stepena imalo 10,8% i III stepena 14,8% pacijenata. Sprovedenim ispitivanjem prisutna je statistički značajna povezanost između NCT-A i kliničkog stepena HE ($Rho=0,796$; $p<0,001$), dok između vrednosti serumskog amonijaka i kliničkog stepena HE nema statistički značajne povezanosti ($Rho=0,144$; $p=0,222$).

NCT-A može biti značajan u proceni težine HE, dok vrednost serumskog amonijaka nije pouzdan parametar za procenu kliničkog stepena HE.

Ključne reči: ciroza jetre, hepatična encefalopatija, serumski amonijak, NCT-A.

UVOD

Hepatična encefalopatija (HE) označava prisustvo neuropsihičkih simptoma i znakova koji nastaju usled disfunkcije centralnog nervnog sistema, a posledica je insuficijencije jetre i portosistemskog šantiranja krvi.^{1,2} Subklinička ili minimalna HE (MHE) se javlja kod 30-84% pacijenata sa cirozom jetre.^{3,4} Pacijenti koji razvijaju MHE su uglavnom starije životne dobi, imaju cirozu jetre etilične etiologije, epizode klinički manifestne HE u prošlosti, teži stepen ciroze jetre i gastroezofagealne varikse.^{5,6} Ciroza jetre se definiše kao histološki razvoj regenerativnih nodulusa okruženih fibroznim ožiljnim tkivom kao odgovor na hronično oštećenje jetre, sa posledičnim razvojem portne hipertenzije i poremećajem

funkcije jetre.⁷ Etiologija ciroze jetre varira geografski, pa je tako glavni uzrok ciroze jetre u zapadnim zemljama hepatitis C virusa, alkoholizam i nealkoholni steatohepatitis. Infekcija virusom hepatitisa B je najčešći uzrok ciroze u Africi i većem delu Azije. Drugi mogući uzroci ciroze su nasledne bolesti poput hemohromatoze, Vilsonove bolesti, primarne bilijarne ciroze, primarnog sklerozirajućeg holangitisa i autoimunog hepatitisa.⁸ Za pacijente sa uznapredovalom bolešću primenjuju se prognostički skorovi za predviđanje preživljavanja i potrebe za transplantacijom jetre.⁵ Child-Pugh klasifikacija se primenjuje za procenu prognoze i stepena težine hronične bolesti jetre i neophodnost transplantacije jetre.⁹ Child-Pugh klasifikacija deli pacijente u tri klase: A, B i C, odnosno sa najboljom (A), umerenom (B) i najgorom (C) prognozom, a sastoji se od pet varijabli, od kojih se svaka boduje u rasponu od 1 do 3: prisustvo ascitesa i HE, serumске vrednosti bilirubina i albumina i protrombinsko vreme odnosno internacionalni

¹ Kliničko odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Zvezdara", Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

normalizovani odnos (INR).¹⁰ Zbog nedostatka donora jetre za transplantaciju, razvijen je model terminalnog stadijuma bolesti jetre (eng. Model for End Stage Liver Disease, MELD) radi predikcije tromesečnog preživljavanja pacijenata. Bazira se na vrednostima serumskog kreatinina, bilirubina i INR-a, ali ne obuhvata karakteristike portne hipertenzije poput ascitesa.⁷

Iako patogeneza HE još uvek nije u potpunosti razjašnjena, poznato je da HE nastaje usled sinergičkog dejstva toksina akumuliranih u organizmu (amonijak, mangan, merkaptani, fenoli, kratkolančane masne kiseline, aromatične aminokiseline), a brojne studije su pokazale da je amonijak dominantni patogenetski faktor u nastajanju cerebralne disfunkcije kod akutne i hronične insuficijencije jetre.¹¹⁻¹³ HE se karakteriše širokim spektrom kliničkih manifestacija – od minimalne subkliničke HE koja se dijagnostikuje promenama u izvođenju psihometrijskih testova do stupora i kome.^{1,14} Kod pacijenata sa cirozom jetre i klinički manifestnom HE primenjuju se dva bodovna sistema:

1) West Haven kriterijumi, koji se koristi za graduisanje mentalnog stanja i kojima je stepen težine HE graduisan od 0 do IV (tabela 1).^{15,16} Diferencijacija između nultog i prvog stepena je otežana zbog nespecifičnosti simptoma i znakova I stepena, kao i podela stepena 0 na pacijente bez patoloških poremećaja i one sa MHE. MHE se definiše kao prisustvo kognitivnih poremećaja, ali bez znakova i simptoma klinički manifestne HE, dok se dijagnoza postavlja pomoću psihometrijskih i neurofizioloških testova.^{17,18} MHE je povezana sa smanjenom veštinom vožnje automobila, kvaliteta života, radne sposobnosti, poremećajem sna, lošijom prognozom i ono što je najvažnije, predviđa razvoj klinički manifestne HE.^{3,18}

Tabela 1. Bodovni sistemi HE-Glasgow koma skala i West Haven kriterijumi

West haven kriterijum	Kliničke manifestacije	Glasgow koma skala
0	Bez detektabilnih poremećaja	15
I	Euforija ili uznemirenost skraćen period pažnje, poremećaj sabiranja i oduzimanja, slaba koncentracija.	15
II	Letargija ili apatija pospanost, dezorijentacija u vremenu, konfuzija, neadekvatno ponašanje, lepršanje šaka (flapping tremor).	12-15
III	Somnolencija do semistupora reagovanje na verbalne stimuluse, izražena dezorijentacija, bizarno ponašanje, nepovezan govor.	6-12
IV	Koma (ne odgovara na verbalne i neprijatne stimulus)	3-6

2) Glasgow koma skala je neurološka skala koja omogućava objektivnu i pouzdanu evaluaciju stanja svesti pacijenata.¹⁹ Kod pacijenata sa značajnijim oštećenjem

svesti, odnosno stepenom III i IV HE prema West Haven kriterijumima, primenjuje se Glasgow koma skala (tabela 2).^{20,21}

Tabela 2. Glasgow koma skala

Ponašanje / reagovanje	Odgovor	
Otvaranje očiju	- nema odgovora	1
	- na bolnu draž	2
	- po nalogu	3
	- spontano	4
Govorne funkcije	- nemogućnost govora	1
	- nerazumljivi glasovi	2
	- nerazumljive reči	3
	- konfuzan govor	4
	- spontan govor	5
Motorne reakcije	- nema odgovora	1
	- abnormalna ekstenzija	2
	- abnormalna fleksija	3
	- pokreti povlačenja na bolnu draž	4
	- lokalizuje bolnu draž	5
	- izvršava nalog	6

Da bi se dobio rezultat sabiraju se najbolji okularni, verbalni i motorni odgovor.

Najbolji skor je 15, najlošiji 3.

Rezultat

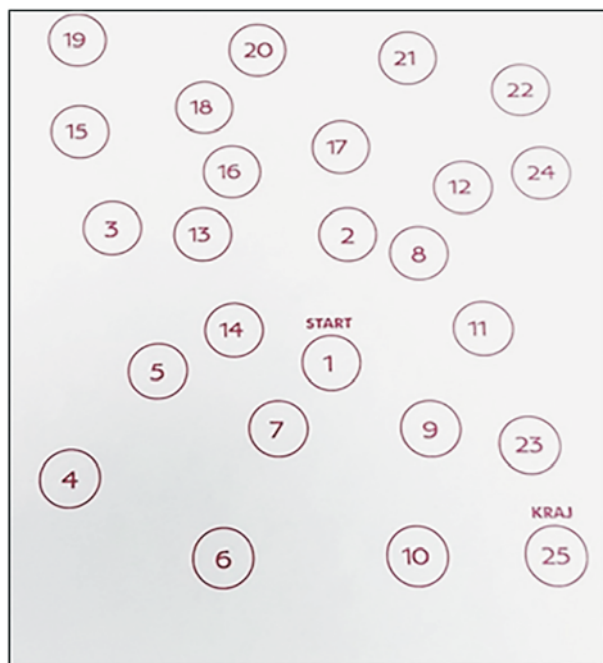
Teži stepen HE je definisan kao skor ≤ 12 .

Dijagnoza HE se postavlja isključivanjem drugih oboljenja i poremećaja. Može se postaviti na osnovu anamnestičkih podataka, kliničke slike, laboratorijskih analiza, radioloških ispitivanja (ehosonografski pregled abdomena, CT, MR, pozitron emisija tomografija, itd), neuropsiholoških (psihometrijskih) testova, neurofizioloških (EEG, evocirani potencijali, kognitivni evocirani potencijali P300 i kritična frekvencija treptanja) i kompjuterizovanih psihometrijskih testova (inhibitorni kontrolni test; STROOP App test; The Scan Test i Cognitive Drug Research test).²¹⁻²⁴ Psihometrijski (neuropsihološki) testovi se koriste za kvantifikovanje kognitivnih abnormalnosti i kod pacijenata bez kliničkih znakova HE, a uključuju testove povezivanja brojeva A i B (eng. Number connection test- NCT, NCT- A i NCT- B), test povezivanja brojeva i simbola (eng. Digit Symbol test, DST), test povezivanja figura (eng. Figure connection test) i dr. NCT je najčešće primenjivan test u psihometrijskoj proceni pacijenata sa cirozom jetre, jer može da detektuje i minimalnu mentalnu disfunkciju.^{22,23,25} NCT-A koji je predmet ove studije, je test vizuelno-prostorne orijentacije i psihomotorne brzine. Sastoji se od 25 krugova obeleženih brojevima od 1 do 25 nasumično raspoređenih na papiru A4 formata. Pacijent treba da poveže krugove od 1 do 25 najbrže moguće, dok se vreme izrade testa meri u sekundama.²⁶⁻²⁸

Cilj ovog istraživanja je da se ispita da li postoji korelacija između nivoa serumskog amonijaka i psihometrijskog testa NCT-A sa kliničkim stepenom hepatične encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre.

MATERIJAL I METODE

Studija je sprovedena na odeljenju gastroenterologije i hepatologije, Klinike za interne bolesti, KBC Zvezdara u periodu od 30 meseci. Istraživanje je obuhvatalo 74 pacijenata (od toga 62 muškarca) sa cirozom jetre. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: klinički stepen encefalopatije 0, I, II i III prema West Haven kriterijumima. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: klinički stepen encefalopatije IV, zbog nemogućnosti izvođenja psihometrijskog testa. Svi pacijenti su bili upoznati sa predmetom i ciljem istraživanja i dali svoj pisani pristanak za upotrebu njihovih podataka iz medicinske dokumentacije u analizi. Studija je odobrena od strane Etičkog Odbora KBC Zvezdara. Svim pacijentima je po prijemu na odeljenje uzeta detaljna anamneza, a zatim urađen fizikalni pregled, uzeta krv za laboratorijske analize i urađene dijagnostičke procedure poput radiografije srca i pluća, ehosonografskog pregleda abdomena i ezofagogastroduodenoskopije. Dijagnoza ciroze jetre je postavljena ultrasonografski, na osnovu laboratorijskih analiza (krvna slika, biohemijske analize, vrednosti imunoglobulina, virusni markeri, imunološki testovi), ili prisustva znakova portne hipertenzije poput variksa jednjaka ili fundusa želuca, krvarenja iz istih ili prisustva ascitesa. Anamnestički podaci o prisutnim tegobama, pridruženim komorbiditetima, stilu života i navikama detaljno su uzeti. Laboratorijske analize od značaja za istraživanje bili su ukupni bilirubin, albumin, INR i amonijak. Normalnim su smatrane vrednosti serumskog amonijaka manje od $47 \mu\text{mol/l}$. Klinički stepen encefalopatije određivan je na osnovu West Haven kriterijuma (tabela 1). Svi pacijenti su uradili psihometrijski test NCT-A. Verzija NCT-A korišćenog u studiji je prikazana na slici 1.



Slika 1. Verzija NCT-A korišćenog u studiji

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Za ispitivanje značajnosti razlike korišćen je neparametarski test Kruskal-Wallis test. Za ispitivanje povezanosti između dve ordinalne varijable ili ordinalne i numeričke varijable, kao i numeričkih varijabli koje nemaju normalnu raspodelu, korišćena je Spirmanova korelaciona analiza. Za ispitivanje povezanosti dve numeričke varijable, pri čemu obe imaju normalnu raspodelu, korišćena je Pirsonova korelaciona analiza. Nivo značajnosti od 0,05 uzet je kao granični za odbacivanje nulte hipoteze. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u SPSS 20,0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

REZULTATI

Studija je obuhvatala 74 pacijenata, od toga 62 muškog pola (83,8%), a 12 ženskog pola (16,2%). Prosečna starost svih pacijenata iznosila je $59,8 \pm 9,3$ godina. Najčešći uzrok ciroze je bila zloupotreba alkohola (89,2%), dok su ostali uzroci bili zastupljeni u znatnom manjem procentu (tabela 3). Prema West Haven kriterijumima 30 pacijenata (40,5%) nije imalo HE (stepen 0). I stepen HE je bio zabeležen kod 25 pacijenata (33,8%), II stepen kod 8 (10,8%) i III stepen HE kod 11 (14,9%). Prema Child-Pugh klasifikaciji, 12 pacijenata (16,2%) je bilo klase A, 36 pacijenata (48,6%) klase B i 26 pacijenata (35,2%) klase C. Prosečna vrednost serumskog amonijaka bila je $107,4 \pm 57,5 \mu\text{mol/l}$. Iz tabele (tabela 4) se vidi da je najmanja izmerena vrednost iznosila $11,5 \mu\text{mol/l}$, dok je najveća $296,0 \mu\text{mol/l}$. 86,48% pacijenata je imalo hiperamonijemiju. Prosečno vreme mereno u sekundama potrebno pacijentima da urade NCT-A iznosilo je $81,2 \pm 53,7$ sekundi. Vreme najbrže urađenog testa iznosilo je 25 sekundi, dok je 250 sekundi najduže izmereno vreme potrebno za rešavanje NCT-A. Analizom podataka utvrđeno je da između vrednosti serumskog amonijaka i kliničkog stepena encefalopatije nema značajne korelacije ($Rho=0,144$; $p=0,222$) (tabela 5).

Tabela 3. Etiologija ciroze jetre

Etiologija	N	%
HBV +	1	1,4
HCV +	2	2,7
Kriptogena/NASH	1	1,4
PBC	1	1,4
PSC	1	1,4
Alkohol (ROH)	66	89,2
ROH + HBV	1	1,4
Toxični uzrok - pesticidi	1	1,4
Ukupno	74	100,0

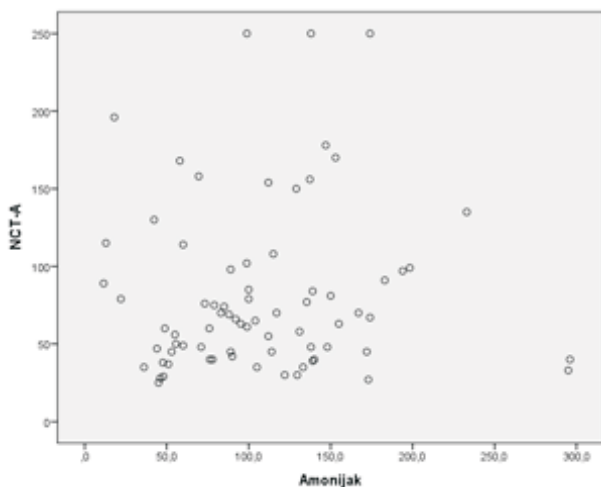
Tabela 4. Vrednosti serumskog amonijaka kod pacijenata

N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
74	107,4	57,5	99,5	11,5	296,0

Tabela 5. Korelacija serumskog amonijaka i kliničkog stepena HE

Klinički stepen encefa- lopatije	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
0	30	104,4	56,3	93,6	36,1	295,0
I	25	96,2	38,7	98,8	22,0	174,0
II	8	122,7	89,1	109,0	18,0	296,0
III	11	129,9	68,9	147,0	11,5	233,0
Ukupno	74	107,4	57,5	99,5	11,5	296,0

Utvrđeno je da postoji statistička značajna korelacija između NCT-A i kliničkog stepena encefalopatije ($Rho=0,796$; $p<0,001$). Korelacija je jaka i pozitivnog smjera. Dakle, veći stepen HE prati duže vreme potrebno za izradu NCT-A. Najduže izmereno vreme bilo je 250 sekundi, zabeleženo kod pacijenta sa III stepenom HE, a najkraće 25 sekundi kod pacijenta bez klinički manifestne HE (tabela 6). Analizom podataka ustanovljeno je da ne postoji korelacija između serumskog amonijaka i psihometrijskog testa NCT-A ($r=0,055$; $p=0,642$) (grafikon 1). Takođe je utvrđeno da između serumskog amonijaka i Child-Pugh skora ne postoji značajna korelacija ($\rho=0,134$; $p=0,255$), dok je primenom Kruskal-Wallis testa utvrđeno da ne postoji značajna razlika između klasa ($X^2=1,448$; $p=0,485$). Analiza podataka ukazala je na postojanje značajne korelacije između Child-Pugh skora i NCT-A ($\rho=0,426$; $p<0,001$). Što je veći Child-Pugh skor, to je potrebno više vremena za povezivanje brojeva. Primena Kruskal-Wallis testa je utvrdila postojanje statistički značajne razlike između klasa Child-Pugh skora u odnosu na NCT-A ($X^2=14,572$; $p=0,001$). Naknadnim

**Grafikon 1.** Korelacija između serumskog amonijaka i NCT-A

poređenjima sa Bonferroni korekcijom, utvrđeno je da je razlika značajna između klase A i B ($p=0,029$), kao i klase A i C ($p<0,001$), ali da nema statistički značajne razlike između klase B i C ($p=0,209$) (tabela 7).

Tabela 6. Korelacija kliničkog stepena HE i psihometrijskog testa NCT-A

Klinički stepen encefa- lopatije	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
0	30	44,8	15,5	41,0	25	91
I	25	75,2	26,4	70,0	37	158
II	8	127,4	49,7	132,0	40	196
III	11	161,0	65,1	154,0	81	250
Ukupno	74	81,3	53,8	65,5	25	250

Tabela 7. Korelacija između Child-Pugh skora i NCT-A

Child-Pugh score	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
A	12	44,0	15,0	41,0	28	77
B	36	76,1	43,3	65,5	27	196
C	26	105,7	66,3	80,0	25	250
Ukupno	74	81,3	53,8	65,5	25	250

DISKUSIJA

Odavno je poznato da postoji povezanost između amonijaka i HE, međutim stepen korelacije je teško utvrditi. Sve do 2000. godine, veći broj studija sa oprečnim rezultatima su istraživale povezanost između amonijaka i HE sa idejom razvoja dijagnostičkog markera (Butterworth i saradnici, 1987; Stahl, 1963; Lockwood, 1987.).²⁹⁻³¹ U ovoj studiji amonijak je određivan iz venske krvi, a venskim uzorkovanjem amonijaka je moguće podceniti nivo amonijaka kojem je mozak izložen, jer skeletni mišići igraju značajnu ulogu u metabolizmu amonijaka i njegovom odlaganju (u vidu glutamina) kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. U skladu sa tim, Kramer i kolege su 2000. godine potvrdili da parcijalni pritisak amonijaka bolje korelira sa HE nego serumski amonijak.³² Međutim, 2003. godine su sprovedene studije kojima je dokazano da arterijski amonijak i parcijalni pritisak amonijaka nisu superiorniji u odnosu na venski amonijak, odnosno da je korelacija sa stepenom težine HE identična (2003. godine Nicolao i kolege, 2003. godine Ong i saradnici).^{14,33} Tri publikovane studije su, takođe, zabeležile pozitivnu korelaciju između serumskog amonijaka i prisustva i stepena težine HE (2005, Kundra i saradnici; Dam i kolege, 2013. i 2014. Qureshi).^{12,34,35} Kundra i saradnici su 2005. godine pokazali da su povi-

šene vrednosti serumskog amonijaka značajan laboratorijski parametar kod pacijenata sa akutnom insuficijencijom jetre, kao i da postoji značajna povezanost sa stepenom težine HE.¹² Međutim, kod pacijenta sa hroničnim oboljenjem jetre korelacija između serumskog amonijaka i HE je varijabilna, odnosno povišene vrednosti amonijaka ne mogu ni da potvrde, ni da isključe postojanje HE kod ovih pacijenata. 2016. godine Khan i saradnici su objavili istraživanje koje je obuhvatalo 171 pacijenta sa hroničnim oboljenjem jetre sa ili bez HE.³⁶ Pokazali su da je serumski amonijak značajno povezan sa HE i Child-Pugh skorom. Veće vrednosti su zabeležene kod pacijenata sa težim stepenom HE i većim Child-Pugh skorom, dok su pacijenti bez klinički manifestne HE imali niske vrednosti serumskog amonijaka. Slični rezultati su prijavljeni iste godine od strane Iwasa i kolega. Zaključili su da su abnormalni rezultati psihometrijskih testova (NCT-A i DST) i hiperamonijemija povezani sa razvojem HE, kao i da elektrolitni disbalans i inflamacija doprinose patogenezi HE.³⁷ Ovim istraživanjem, međutim, nije utvrđena povezanost između nivoa serumskog amonijaka i kliničkog stepena HE, odnosno povišene vrednosti amonijaka (>200 μ mol/l) su zabeležene i kod pacijenata bez klinički manifestne HE (stepen 0), kao što su i normalne vrednosti (<47 μ mol/l) postojale i kod pacijenata sa težim stepenom HE (II i III) prema West Haven kriterijumima. Ong i saradnici (2003.), kao i Nicolao i kolege (2003.) su, takođe, zabeležili i povišene vrednosti amonijaka kod pacijenata bez HE, kao i normalne vrednosti kod pacijenata sa klinički manifestnom HE.^{14,33} Rad publikovan 2011. godine od strane Shawcross i saradnika koji je obuhvatao 100 pacijenata sa cirozom jetre i težim stepenom HE (III i IV) je pokazao korelaciju između infekcije i sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) sa kliničkim stepenom HE, ali ne i serumskog amonijaka sa kliničkim stepenom HE.³⁸ Takođe, ovom studijom nije potvrđena ni povezanost između Child-Pugh skora i serumskog amonijaka, kao ni između serumskog amonijaka i NCT-A. S druge strane, studija je pokazala značajnu povezanost između kliničkog stepena HE i psihometrijskog testa. Naime, pacijentima sa težim stepenom HE (stepen II i III) je trebalo više vremena da urade NCT-A, u odnosu na pacijente sa stepenom I i pacijente bez klinički manifestne HE (stepen 0). Studija je pokazala i da između Child-Pugh skora i NCT-A postoji jaka korelacija, sa porastom Child-Pugh skora, povećava se i vreme potrebno za izradu testa. Dakle, pacijentima klase C prema Child-Pugh skorom trebalo je više vremena za rešavanje testa u odnosu na pacijente klase A, kao što je pacijentima klase B trebalo više vremena nego pacijentima klase A. Sve do danas, nije dokazano da je amonijak dovoljno senzitiv i specifičan u dijagnozi HE.

ZAKLJUČAK

NCT-A može biti značajan u proceni stepena težine HE kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom

cirozom jetre, dok vrednost serumskog amonijaka nije pouzdan parametar za procenu kliničkog stepena HE.

LITERATURA

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver*. Hepatology 2014;60:715-735.
2. Kaplan PW, Rossetti AO. *EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II*. J Clin Neurophysiol 2011;28:233-251.
3. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. *Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy*. Liver 2002;22:190-197.
4. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:531-535.
5. Dhiman RK, Chawla YK. *Minimal hepatic encephalopathy*. Indian J Gastroenterol 2009;28:5-16.
6. Boyer TD, Haskal ZJ; American Association for the Study of Liver Diseases. *The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension*. Hepatology 2005;41:386-400.
7. Schuppan D, Afdhal NH. *Liver cirrhosis*. Lancet 2008;371:838-851.
8. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. *Pathogenesis of liver cirrhosis*. World J Gastroenterol 2014;20:7312-7324.
9. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. *Systematic review: The model for end-stage liver disease should it replace Child Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1079-1089.
10. Child CG, Turcotte JG. *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg 1964;1:1-85.
11. He Y, Li G, Song H, Luo T, Gao B, Xu J. *Partial Pressure of NH₃ in Cirrhotic Patients with and without Hepatic Encephalopathy*. J Gastrointest Liver Dis 2011;20:169-174.
12. Kundra A, Jain A, Banga A, Bajaj G, Kar P. *Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension*. Clinical Biochemistry 2005;38:696-699.
13. Weissenborn K, Bokemeyer M, Ahl B, et al. *Functional imaging of the brain in patients with liver cirrhosis*. Metab Brain Dis 2004;19:269-280.
14. Nicolao F, Efrati C, Masini A, Merli M, Attili AF, Riggio O. *Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy*. J Hepatol 2003;38:441-446.
15. Blei AT, Córdoba J; The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Hepatic Encephalopathy*. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-1976.
16. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. *Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double blind controlled trial*. Gastroenterology 1977;72:573-583.
17. Stewart CA, Smith GE. *Minimal hepatic encephalopathy*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:677-685.
18. Bajaj JS. *Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life*. World J Gastroenterol 2008;14:3609-3615.
19. Kappus MR i Bajaj JS. *Covert hepatic encephalopathy: Not as minimal as you might think*. Clinical Gastroenterology and hepatology 2012;10:1208-1219.
20. K. Weissenborn. *Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy*. Neurochem Res 2015;40:265-273.
21. Rayn JM i Shawcross DL. *Hepatic encephalopathy*. Medicine 2011;39:617-620.
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, arter R, Weissenborn K, Blei AT. *Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998*. Hepatology 2002;35:716-721.

23. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. *Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy*. Hepatology 2009;50:2014-2021.
24. Nabi E i Bajaj JS. *Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice*. Curr Gastroenterol Rep 2014;16:362.
25. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. *Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning*. Hepatology 1998;28:45-49.
26. Weissenborn K, Rückert N, Hecker H, Manns MP. *The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy*. J Hepatol 1998;28:646-653.
27. Conn HO. *Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy*. Am J Dig Dis 1977;22:541-550.
28. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. *Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease*. Br Med J 1970;2:633-636.
29. Butterworth RF, Gigue`re JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. *Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Neurochem Pathol 1987;6:1-12.
30. Stahl J. *Studies of the blood ammonia in liver disease: its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance*. Ann Intern Med 1963;58:1-24.
31. Lockwood AH. *Metabolic encephalopathies: opportunities and challenges*. J Cerebr Blood F Met 1987;7:523-526.
32. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, et al. *Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy*. Hepatology 2000;31:30-34.
33. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, et al. *Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy*. Am J Med 2003;114:188-193.
34. Dam G, Keiding S, Munk OL, Ott P, Vilstrup H, Bak LK, et al. *Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake*. Hepatology 2013;57:258-265.
35. Qureshi MO, Khokhar N, Shafqat F. *Ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy*. J Coll Physicians Surg Pak 2014;24:160-163.
36. Khan A, Ayub M, and Khan WM. *Hyperammonemia is associated with increasing severity of both liver cirrhosis and hepatic encephalopathy*. Int J Hepatol 2016;2016:6741754.
37. Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Hara N, Yoshikawa K, Tanaka H, et al. *Factors contributing to the development of overt encephalopathy in liver cirrhosis patients*. Metab Brain Dis 2016;31:1151-1156.
38. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, eoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. *Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis*. J Hepatol 2011;54:640-649.

Autor za korespondenciju:

Maša Pantelić, Kliničko odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Zvezdara", Dimitrija Tucovića 161, Beograd, Srbija
E-pošta: masha1987bg@hotmail.com



Rezultati testiranja olfaktorne funkcije kod zdravih odraslih osoba

Olfactometry testing results in healthy adults

Srđan Milićević,¹ Svetlana Valjarević²

Olfaktorna disfunkcija predstavlja rastući problem u otorinolaringološkoj praksi, sa značajnim sociološkim i psihološkim implikacijama. Tri najčešća stanja povezana sa poremećajima čula mirisa jesu: sinonazalna oboljenja (hronični rinosinuzitis, sinonazalna polipoza), infekcije gornjih respiratornih puteva i povrede glave i vrata. Određeni broj radno sposobnih, klinički zdravih ljudi ima početne tegobe u smislu olfaktivne disfunkcije koje se može registrovati specifičnim testovima olfakcije. Cilj rada je da se kod klinički zdravih odraslih ljudi ispita olfaktorna funkcija, kao i povezanost disfunkcije olfakcije sa polom, godinama i konzumiranjem cigareta. Istraživanje je sprovedeno na 38 odraslih ljudi, medicinskih radnika Kliničko-bolničkog centra „Zemun“. Olfakcijsko testiranje je rađeno mirisnim disketama Zurcher-Geruchstest. Od 38 klinički zdravih ispitanika, kod njih 7 (18.42%) je konstatovana hiposmija ili anosmija. Naša studija nije našla statistički značajne razlike u raspodeli ocene olfaktivne funkcije prema polu i konzumiranju cigareta. Smanjenje ili gubitak olfaktivne funkcije nisu retkost u populaciji klinički zdravih odraslih.

Ključne reči: čulo mirisa, rezultati olfaktometrije, zdravi odrasli

Olfactory dysfunction is an increasingly recognized affliction that carries with it significant social, psychological, and safety implications. The three most common causes are sinonasal disease, upper respiratory infection, and head trauma. A certain number of working-age, clinically healthy people have initial problems in terms of olfactive dysfunction that can be registered for specific olfactory tests. The aim of this study is to examine olfactory function and whether dysfunction is associated with sex, age and smoking. The study is conducted over 38 healthy adults employed at Clinical-hospital Center „Zemun“ by olfactory discs (Zurcher-Geruchs Test). Seven patients out of 38 (18.42%) demonstrated hyposmia or anosmia. Our study found no significant correlation of sex and smoking with olfactory dysfunction. The reduction or loss of olfactive function is not uncommon in a population of clinically healthy subjects.

Key words: sense of smell, olfactometry results, healthy adults

UVOD

Olfaktorna disfunkcija predstavlja rastući problem u otorinolaringološkoj praksi, sa značajnim sociološkim i psihološkim implikacijama.¹ Postoje dve vrste poremećaja olfakcije - kvantitativni (hiposmija, anosmija, i ređe hiperosmija) i kvalitativni (kakosmija, parosmija i fantosmija).² Prema studijama oko 10 posto populacije ima neku vrstu poremećaja čula mirisa, od kojih je najčešće u pitanju smanjenje ili potpuni gubitak olfaktorne funkcije.^{3,4} Tri najčešća stanja povezana sa poremećajima čula mirisa jesu: sinonazalna oboljenja (hronični rinosinuzitis, sinonazalna polipoza), infekcije gornjih respiratornih puteva i povrede glave i vrata.⁵ Ovo stanje povezano je i sa drugim oboljenjima i stanjima u otorinolaringologiji (devijacija nosnog septuma, rinoliti, egzogena strana tela) ali i sa hroničnim internističkim oboljenjima (dijabetes mellitus, hepatitis, reumatološka oboljenja) i dugotrajnom upotrebom lekova (interferoni, beta blokatori, ACE inhibitori, antibiotici, antidepresivi, citostatici).⁶ Ovo stanje češće je kod ljudi starijih od 65 godina, osoba muškog pola, osoba koje su izložene

profesionalnim štetnostima, kao i kod osoba lošijeg socioekonomskog statusa.^{7,8} Pacijenti sa imunodeficijencijama takođe češće imaju parosmične i anosmične tegobe.⁹ Ipak određeni broj radno sposobnih, klinički zdravih ljudi ima početne tegobe u smislu olfaktivne disfunkcije koja se može registrovati specifičnim testovima olfakcije.¹⁰

CILJ

Cilj rada je da se kod klinički zdravih odraslih ljudi ispita olfaktorna funkcija, kao i povezanost disfunkcije čula mirisa sa polom i konzumiranjem cigareta.

METODE

Istraživanje je sprovedeno na 38 odraslih ljudi, medicinskih radnika Kliničko-bolničkog centra „Zemun“, 2010. godine. Anamnezom su dobijeni podaci o odsustvu hroničnih oboljenja, uzimanju lekova i navikama (pušenje). Otorinolaringološkim pregledom (prednja i zadnja rinoskopija) konstatovan je uredan nalaz u nosu. Olfakcijsko testiranje je rađeno mirisnim disketama Zurcher-Geruchstest (proizvođač - Novimed Medizin Technik, Dietikon, Švajcarska). Mirisne diskete sastoje se od 8 različitih mirisnih supstanci (kafa, vanila, dim, breskva,

¹ ORL Milićević, Beograd

² Služba otorinolaringologije sa maksilofacijalnom hirurgijom, KBC Zemun, Beograd

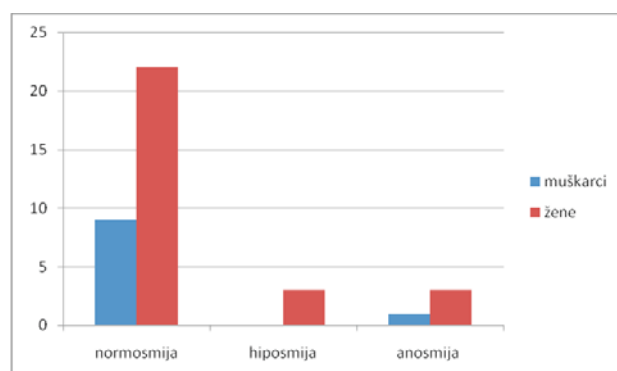
ananas, ruža, kokos, sirće). Ispitanik od tri ponuđena i ilustrovanog odgovora bira onaj za koji misli da je tačan. Sat vremena pre ispitivanja pacijent ne jede i ne pije. Između prezentacije različitih mirisa zbog adaptacije poželjno je da se pravi pauza od oko 45 sekundi. Pacijenti sa tačnih 7 i 8 odgovora svrstavaju se u grupu normosmičnih, sa 4, 5 i 6 tačnih odgovora u grupu hiposmičnih i sa 3 i manje tačnih odgovora u grupu anosmičnih.

Svi podaci su obrađeni metodama deskriptivne i analitičke statistike u SPSS paketu.

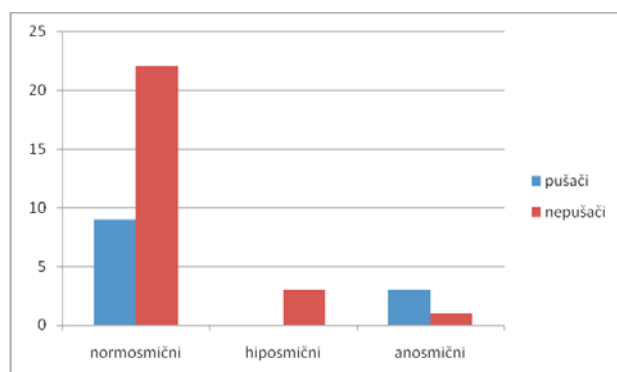
REZULTATI

U studiju je uključeno 38 ispitanika, 28 žena (73.68%) i 10 muškaraca (26.32%). Najstariji ispitanik imao je 50 godina, a najmlađi 25 godina. Prosečna starost ispitanika iznosila je 44 godine. Ispitanika koji konzumiraju cigarete bilo je 12 (31.58%), a nepušača 26 (68.42%). Broj normosmičnih bio je 31 (81.58%), hiposmičnih 3 (7.89%), a hiposmičnih 4 (10.53%).

Dvadeset dve od 28 žena (78.58%) bilo je normosmično, 3 žene (10.71%) hiposmične, 3 (10.71%) anosmične. Devet od 10 (90%) muškaraca bilo je normosmično, a 1 (10%) anosmičan. Statistička analiza nije pokazala statistički značajnu razliku u raspodeli normosmije, hiposmije i anosmije u odnosu na pol, $p=0.970$ (slika 1).



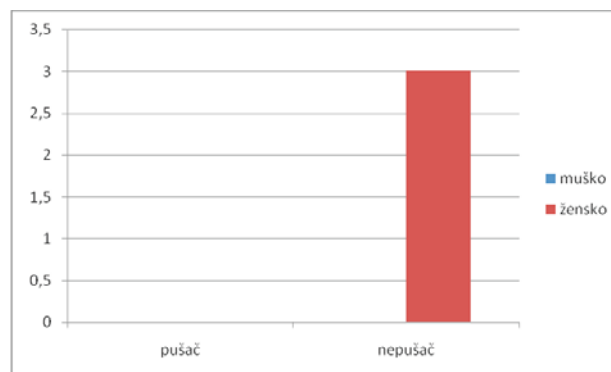
Slika 1. Raspodela broja ispitanika prema polu u odnosu na stanje olfaktivne funkcije



Slika 2. Raspodela broja pušača i nepušača u odnosu na stanje olfaktivne funkcije

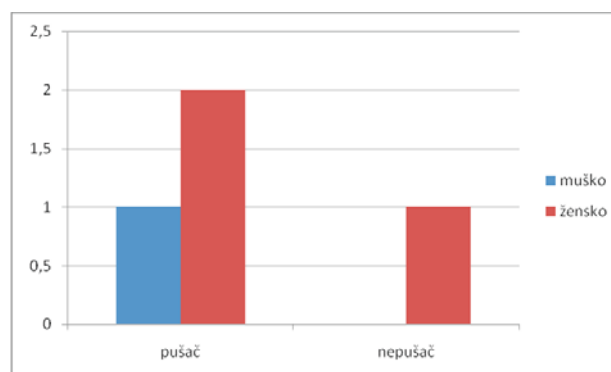
Od 12 pušača, njih 9 (75%) je normosmično, 2 pacijenta (16.67%) su hiposmični, a 1 pacijent (8.33%) anosmičan. Statistička obrada nije pokazala razliku u raspodeli procene olfaktivne funkcije u kod pušača i nepušača. Razlika nije statistički značajna, $p=0.142$ (slika 2).

Svi ispitanici sa hiposmijom su nepušači ženskog pola (3 ispitanice). Razlika nije statistički značajna u odnosu na pol i navike o pušenju $p=0.427$ (slika 3).



Slika 3. Raspodela hiposmičnih pacijenata prema polu i konzumiranju cigareta

Anosmičnih pacijenata je četvero - 1 muškarac pušač, 2 žene koje konzumiraju cigarete, 1 žena nepušač. Razlika nije statistički značajna $p=0.850$ (slika 4).



Slika 4. Raspodela anosmičnih pacijenata prema polu i konzumiranju cigareta

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Naša studija nije našla statistički značajne razlike u raspodeli ocene olfaktivne funkcije prema polu i konzumiranju cigareta. Ipak, od 38 klinički zdravih ispitanika, kod njih 7 (18.42%) je konstatovana hiposmija ili anosmija. Ovaj procenat je u skladu sa većinom studija kod kojih se olfaktorna disfunkcija konstatuje kod 4 do 25% zdrave populacije.^{11,12,13,14}

U studijama Dotija i sar. iz 2014. i 2015. godine izveden je zaključak da žene imaju bolje čulo mirisa od muškaraca, počevši od 4. godine života pa do starosti; kao i da značajan gubitak olfaktorne funkcije biva primećen posle 65. godine života. U populaciji staroj od 65 do 80 godina, gubitak mirisne funkcije javlja se kod 50 %

ispitanika, a u populaciji starijoj od 80 godina kod 75% ispitanika. Pad olfaktivne funkcije primećen je kod pušača, stanovnika gradskih naselja i zaposlenih u industriji papira i hemijskoj industriji.¹⁵⁻¹⁸

U studiji Noel i saradnika iz 2017. godine, ispitivane su 7302 osobe. Studija je dokazala da nema statistički značajne razlike u funkciji olfakcije između muškaraca i žena. Studija nije našla statističku povezanost olfakcije sa indeksom telesne mase, socioekonomskim statusom, nivoom obrazovanja i pripadnošću različitim etničkim grupama. Takođe, nije nađena statistički značajna razlika u funkciji olfakcije između pušača i nepušača. Kao statistički značajan parametar u padu olfakcije navodi se starost, sa 1.061 puta većom verovatnoćom razvijanja gubitka olfakcije sa svakih 5 godina života počevši od šeste decenije. Pacijenti stariji od 80 godina imali su anosmiju u statistički značajno višem procentu od ostalih pacijenata.⁶

Studija Bramersona i sar. iz 2004, u populaciji Švedana, ukazala je da muškarci statistički značajno češće imaju poremećaje olfaktorne funkcije.¹² Studija Landisa i sar. iz 2004. godine sa 1240 ispitanika pokazuje da žene u statistički značajno većem broju imaju bolju olfaktivnu funkciju u odnosu na muškarce.¹⁹

U zaključku iznosimo, da, iako je čulo mirisa manje značajno u obavljanju profesionalnih i svakodnevnih aktivnosti od ostalih čula, smanjenje ili gubitak olfaktivne funkcije nije retkost u populaciji klinički zdravih ispitanika. Poseban problem predstavlja način prevencije gubitka čula mirisa kao i tretman pacijenata sa anosmijom i hiposmijom.

LITERATURA

1. Blomqvist EH, Bramerson A, Stjärne P, Nordin S. *Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies*. Rhinology 2004;42:189-194.
2. Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. *A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; 264:139-144.
3. Nordin S, Bramerson A. *Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:10-15.
4. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. *Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults*. Laryngoscope 2015;125:1102-1106.
5. Keller A, Malaspina D. *Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series*. BMC Ear Nose Throat Disord 2013;13:8.
6. Noel J, Habib A.R, Thamboo A, Patel Z. *Variables associated with olfactory disorders in adults: A U.S. population-based analysis*. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2017;3:9-16.
7. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. *Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:976-981.
8. Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedo-Medina TB, Duffy VB. *Prevalence and risk factors of self-reported smell and taste alterations: results from the 2011-2012 US national health and nutrition examination survey (NHANES)*. Chem Senses 2016;41:69-76.
9. Magliulo G, Iannella G, Ciofalo A, Angeletti D, Pulvirenti F, Quinti I. *The olfactory function in patients with common variable immunodeficiency*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2019;136:429-434.
10. Frasnelli J, Hummel T. *Olfactory dysfunction and daily life*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262:231-235.
11. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BEK, Klein R, et al. *Olfactory impairment in an adult population: the beaver dam offspring study*. Chem Senses 2012;37:325-334.
12. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. *Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study*. Laryngoscope 2004;114:733-737.
13. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. *The association between smoking and smell and taste impairment in the general population*. J Neurol 2008;255:1121-1126.
14. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. *Prevalence of olfactory impairment in older adults*. J Am Med Assoc 2002;288:2307-2312.
15. Doty R.L. *Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic*. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2015;1:28-33.
16. Doty RL, Kamath V. *The influences of age on olfaction: a review*. Front Psychol 2014;5:20.
17. Doty RL, Laing DG. *Psychophysical measurement of human olfactory function*. In: Doty RL, ed. Handbook of Olfaction and Gustation. New York: Wiley-Liss 2015:229-261.
18. Doty RL. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc 2015:1-1217.
19. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. *A study on the frequency of olfactory dysfunction*. Laryngoscope 2004;114:1764-1769.

Autor za korespondenciju:
mr sci Srdan Milićević
Stevana Brakusa 5, 11000 Beograd
E-pošta: ordinacija@olrmilicevic.rs

Neočekivano strano telo kao uzrok kratkotrajnog curenja iz nosa

Unusual foreign body as cause of short-term rhinorrhea

Srđan Milićević,¹ Svetlana Valjarević²

Strana tela u nosu najčešća su u pedijatrijskoj populaciji, dok su kod odraslih izuzetno retka. Strana tela svojim prisustvom i pritiskom mogu da dovedu do kongestije, otoka mukoze, ulceracija, destrukcije koštanih struktura i teških egzokranijalnih i endokranijalnih komplikacija. Ipak, strana tela mogu da budu i inertna i da ostanu u nosu godinama, bez oštećenja mukoze. Prikazujemo slučaj pacijentkinje starosti 58 godina koja se javila otorinolaringologu našeg kliničko-bolničkog centra zbog tegoba u vidu jednostranog curenja seromukoznog sekreta iz nosa. Navodi da zna da ima metak u nosu od ranog detinjstva, bez podataka o okolnostima koje su dovele do prisustva stranog tela. Kompjuterizovana tomografija ukazala je na senku intenziteta metala u levom nosnom kavumu. Endonazalnim pristupom učinjena je ekscizija stranog tela- projektila. Ovim prikazom slučaja ukazujemo da je moguće da strano telo nosa ne daje nikakvu simptomatologiju čak i više decenija.

Cljučne reči: curenje iz nosa, strano telo nosa, metak

Foreign bodies of the nose are frequently encountered among children, although in adults are rare. Longstanding foreign body may cause congestion, mucosa swelling, ulcers, bone structure destruction and severe exocranial and endocranial complications. Still, foreign bodies are often asymptomatic and consequently may remain undetected for many years. We describe a case of a 58 years old female patient who was admitted to our clinic. She complained of unilateral nasal seromucous discharge and she said that she had a bullet in her nose since preschool period. She did not remember any circumstances in which the foreign body could have been introduced into her nasal cavity. CT scan revealed metal opacity foreign body in left nasal cavum. The foreign body – bullet, was removed endoscopically. This case report points that foreign body may be asymptomatic even for a few decades.

Key words: rhinorrhea, foreign body, bullet

UVOD

Strana tela u nosu predstavljaju, po podacima iz literature, oko 11 procenata slučajeva u ambulantama otorinolaringologa.¹ Najčešća su u pedijatrijskoj populaciji od jedne do pet godina, dok su kod odraslih izuzetno retka i posledica su povreda, ili zadesa kod pacijenata koji su dementni ili sa posebnim potrebama.² Takođe, u malom broju slučajeva, strana tela mogu da budu jatrogena nakon nekorektno učinjene detamponade posle otorinolaringološke intervencije ili operacije. Strana tela se, prema svojoj prirodi, mogu klasifikovati na organska i neorganska, metalna i nemetalna, vegetabilna i nevegetabilna, oštra i glatka.³ Najčešća strana tela su delovi igračaka, olovaka, bojica, zatim karton i papir, ali i spajalice, pa i novčić.

Za razliku od stranih tela donjih disajnih puteva, strana tela nosa se relativno brzo i lako dijagnostikuju i ekstrahuju.⁴ Nekada ekstrakcija traje nekoliko sekundi, dok nekada zahteva veliku veštinu i umeće.² Sama tehnika uklanjanja zavisi od tipa i lokalizacije stranog tela, kao i od saradnje pacijenta.^{5,6} Najčešće se strano telo vizualizuje uobičajenim prednjerinokopskim pregledom uz

ekstrakciju instrumentom u istom aktu, sa ili bez kontrole endoskopa.

Ukoliko strano telo perzistira u nosu, već nakon nekoliko dana dolazi do pojave jednostrane sekrecije iz nosa praćene otežanim disanjem.⁷

Strana tela svojim prisustvom i pritiskom mogu da dovedu do kongestije, otoka mukoze, ulceracija, destrukcije koštanih struktura i teških egzokranijalnih i endokranijalnih komplikacija. Poseban problem je prisustvo malih baterija koje mogu da izazovu ozbiljne korozivne povrede, ali i da se aspiriraju u donje disajne puteve.⁸ Ipak, strana tela mogu da budu i inertna i da ostanu u nosu godinama, bez oštećenja mukoze.^{9, 10}

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj pacijentkinje starosti 58 godina koja se javila otorinolaringologu zbog tegoba u vidu jednostranog curenja seromukoznog sekreta iz nosa. Tegobe su trajale unazad nekoliko nedelja. Pacijentkinja nije krvarila iz nosa, negirala je glavobolju, bolove u regiji paranazalnih šupljina, anosmiju, osećaj nagluposti. Inicijalno je lečena antibiotskom terapijom od strane otorinolaringologa u primarnoj zdravstvenoj ustanovi, a na prvoj kontroli je izjavila da ima metak (projektil) u nosu za koji zna od detinjstva (bez jasnog podatka o načinu zadesa). Po dobijanju tog podatka, otorinolaringolog upućuje

¹ ORL Milićević, Beograd

² Služba otorinolaringologije sa maksilofacijalnom hirurgijom, KBC Zemun, Beograd



Slika 1. Kompjuterizovana tomografija nosnog kavuma - projektil u nosu, frontalna ravan

pacijentkinju u Kliničko-bolnički centar „Zemun” na dalju dijagnostiku. Kliničkim pregledom konstatovana je seromukozna sekrecija u zajedničkom nosnom kavumu levo, kao i otok sluznice nosnog kavuma i indikovana je dalja radiološka dijagnostika - kompjuterizovana tomografija (CT) nosnog kavuma (slike 1 i 2). Bris nosa ukazao je na fiziološku floru u sekretu, bez gljivica.

Kompjuterizovana tomografija ukazala je na senku intenziteta metala u levom nosnom kavumu.

Nakon adekvatne preoperativne pripreme, u opštoj endotrahealnoj anesteziji učinjena je ekstirpacija stranog tela endonazalnim pristupom. Krvarenja praktično nije

bilo. Ekstirpiran je projektil u celosti uz dve manje granulacije okolnog tkiva (slika 3). Prednja tamponada nije rađena. Postoperativni tok protekao je uredno. Pacijentkinja je otpuštena iz bolnice 3 dana nakon operativnog zahvata. Kontrolni pregled nedelju dana nakon otpusta bio je uredan, a pacijentkinja bez tegoba.

DISKUSIJA

U studiji Srinivasa i sar. iz 2012. godine, od 51 pacijenta koliko je uključeno u studiju, čak 18 pacijenata, odnosno 35%, imalo je asimptomatsko prisustvo stranog



Slika 2. Kompjuterizovana tomografija nosnog kavuma - projektil u nosu, transferzalna ravan



Slika 3. Ekstirpiran projektil iz nosnog kavuma

tela u nosu mesecima pre pojave prvih tegoba. Najduži period bez tegoba bio je osam meseci. Sedamnaest procenata pacijenata imalo je nosnu opstrukciju, 13% jednostranu sekreciju iz nosa neprijatnog mirisa, 8% sekreciju bez karakterističnog mirisa, 7% iritaciju i kihanje, 6% bol, 10% epistaksu.⁴

Sa druge strane, u studiji Reja i sar. iz 2014. godine, nije bilo asimptomatskih pacijenata sa stranim telom nosa (od 59 pacijenata ukupno), a u većini slučajeva su strana tela ekstrahovana na dan zadesa, ili nekoliko dana nakon istog.¹

U prikazu slučaja Burduka i sar. iz 2005. godine pacijentkinja starosti 47 godina javila se otorinolaringologu zbog fetora u trajanju od 18 meseci, a navela je i da unazad 2 godine ima glavobolje.⁷ Kliničkim i radiološkim pregledom konstatovano je strano telo u levom gornjem nosnom hodniku, a potom je u endoskopiji isto uklonjeno. Radilo se o perli prekrivenoj granulacijama. Pacijentkinja nije imala podatke o tome kako je strano telo dospelo u nos.

U literaturi i praksi značajno češće se nailazi na asimptomatska strana tela u paranazalnim sinusima. Prikaz slučaja Mangwani i Sua iz 2000. godine prikazuje pacijenta sa stranim telom levog etmoidnog sinusa koje je bilo asimptomatsko 16 godina.⁹

U našem prikazanom slučaju, pacijentkinja je imala strano telo nosa koje nije izazivalo nikakve simptome unazad oko 50 godina, što je izrazita retkost.

ZAKLJUČAK

Uobičajeni znaci i simptomi stranog tela koje se nalazi duže vremena u nosnom kavumu jesu jednostrana seromukozna ili purulentna sekrecija, zapaženost nosa i otežano disanje, povremene blage epistakse, česte infekcije sluznice nosa, vestibulitis, anosmija. Zbog navedenih tegoba, dijagnoza stranog tela najčešće je brza, kao i ekstrakcija.

Ovim prikazom slučaja ukazujemo da je moguće da strano telo nosa ne daje nikakvu simptomatologiju čak i više decenija, kao i da se u okviru uzimanja anamnestičkih podataka mora misliti i na događaje koji su vremenski dosta udaljeni od početka tegoba.

LITERATURA

1. Ray R, Dutta M, Mukherjee M, Gayen GC. *Foreign Body in Ear, Nose and Throat: Experience in a Tertiary Hospital*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2014;66:13–16.
2. Kalan A, Tariq M. *Foreign bodies in the nasal cavities: a comprehensive review of the etiology, diagnostic pointers, and therapeutic measures*. Postgrad Med J 2000;76:484–487.
3. Heim SW, Maughan KL. *Foreign bodies in the ear, nose, and throat*. Am Fam Physician 2007;76:1185–1189.
4. Srinivas Moorthy P.N, Srivalli M, Rau G. V.S, Prasanth C. *Study on Clinical Presentation of Ear and Nose Foreign Bodies*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2012;64:31–35.
5. Brown L, Denmark TK, Wittlake WA, et al. *Procedural sedation use in the ED: management of pediatric ear, nose foreign bodies*. Am J Emerg Med 2004;22:310–314.
6. Navitsky RC, Beamsley A, McLaughlin S. *Nasal positive pressure technique for nasal foreign body removal in children*. Am J Emerg Med 2002; 20:103–104.
7. Burduk P.K, Garstecka A, Betlejewski S. *Nasal foreign body in adult*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262: 517–518.
8. Loh WS, Leong JL, Tan HK. *Hazardous foreign bodies: complications and management of button batteries in nose*. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112:379–383.
9. Mangwani J, Su A.P. *Late presentation of a paranasal sinus glass foreign body: a case report*. Cases Journal 2009;2:6483.
10. Jyothi AC, Shrikrishna BH, Sanjay G, Sandeep SG, Chaitanya V. *A clinical study regarding foreign bodies in aerodigestive tracts*. Odisha J Otolaryngol Head Neck Surg 2011;5:9–15.

Autor za korespondenciju:
 mr sci Srdan Milićević, otorinolaringolog
 Stevana Brakusa 5, 11000, Beograd
 E-pošta: ordinacija@orlmilicevic.rs

Savremeni tretman infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta

Contemporary treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction

Stefan Živković,¹ Milan Grujić,¹ Jovana Stević,¹ Luka Čučić,¹ Aleksandar Davidović,^{1,2} Nataša Marković-Nikolić,^{1,3} Milica Dekleva^{1,3}

Incidencija akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta kontinuirano raste, kao i udeo u populaciji pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, pre svega zahvaljujući unapređenoj dijagnostici. Ipak, ishodi lečenja su bolji nego ranije, čemu u prilog svedoči šestomesečni mortalitet od 6,3%. Osnovu unapređene dijagnostike predstavlja uvođenje visokosenzitivnih eseja troponina u svakodnevnu kliničku praksu. Osim tehnološkog napretka, važan je i organizacioni napredak koji je ostvaren implementacijom jasno definisanih algoritama za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST segmenta. Redukciji mortaliteta i boljim ishodima lečenja pre svega doprinosi rana invazivna dijagnostika i pravovremena revaskularizacija u odnosu na procenjeni rizik. Osnovu medikamentne terapije pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta predstavlja optimalna antiagregaciona terapija. Osim toga, poseban terapijski izazov kod ovih pacijenata predstavljaju pridružene bolesti, pre svih srčana slabost, koje zahtevaju specifične strategije lečenja, kao i stroga kontrola faktora rizika za ishemijsku bolest srca.

Ključne reči: AKS, NSTEMI-AKS, NSTEMI infarkt

The incidence of non-ST-segment elevation myocardial infarction increases continuously, as well as the share in the population of patients with acute myocardial infarction, primarily due to improved diagnostics. However, the treatment outcomes are significantly better, as evidenced by the six-month mortality of 6.3%. The basis of improved diagnostics is the introduction of high sensitivity cardiac troponin assays into everyday clinical practice. Apart from technological progress, the organizational progress achieved by the implementation of clearly defined algorithms for the diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome is also important. Early invasive diagnosis and timely revascularization in relation to the assessed risk primarily contribute to the reduction of mortality and better treatment outcomes. Optimal antiplatelet therapy is the basis of drug therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. In addition, a special therapeutic challenges in these patients are associated diseases, primarily heart failure, which requires specific treatment strategies, as well as strict control of risk factors for ischemic heart disease.

Keywords: ACS, NSTEMI-AKS, NSTEMI

Incidencija akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta (*eng. non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)*), u daljem tekstu NSTEMI infarkt) konstantno raste, kao i udeo u populaciji pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, pre svega zahvaljujući unapređenoj dijagnostici. Ipak, ishodi lečenja su značajno bolji, čemu u prilog svedoči šestomesečni mortalitet od 6,3%, a doprinosi rana invazivna dijagnostika i pravovremena revaskularizacija.¹

Dijagnostički algoritam za dijagnozu NSTEMI-AKS-a

Osnovu unapređene dijagnostike predstavlja uvođenje visokosenzitivnih eseja troponina u svakodnevnu kliničku praksu. Visokosenzitivni eseji sposobni su da detektuju vrednosti troponina nedetektabilne za konvencionalne eseje, a koje mogu biti povezane sa akutnim infarktom miokarda. Osim tehnološkog napretka, ostvaren je i značajan organizacioni napredak implementacijom jasno definisanih algoritama za dijagnozu akutnog koronarnog

sindroma bez elevacije ST segmenta (*eng. non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-AKS)*), u daljem tekstu NSTEMI-AKS) koji podrazumeva serijsko uzorkovanje krvi za detektovanje vrednosti troponina visokosenzitivnim esejima pri prezentaciji, i u slučaju potrebe najčešće nakon jednog ili ređe nakon dva sata. Na ovaj način moguće je diferencirati najveći broj pacijenata kao pacijente koji zahtevaju hospitalizaciju ili mogu biti bezbedno otpušteni. Preostali pacijenti treba uzorkovati krv i nakon tri sata. Kod pacijenata kod kojih i dalje nije moguće doneti odluku treba produžiti opservaciju i primeniti dodatnu dijagnostiku. Cilj ovih algoritama je smanjenje udela pacijenata sa intermedijarnim rizikom za NSTEMI-AKS koji nose nepirhvatljivo visok rizik od

Skrćenice:

ACEi – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima
ARB – blokatori angiotenzinskih receptora
ARNI – inhibitor angiotenzinskog receptora neprilizina
ASA – acilsalicilna kiselina
BB – beta-blokatori
CT – kompjuterizovana tomografija
GLP-1 RA – agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1
HbA1c – hemoglobin A1c, glikozilirani hemoglobin
LDL – lipoprotein niske gustine
MRI – inhibitori mineralnokortikoidnih receptora
NYHA – eng. New York Heart Association
NOAK – ne-vitamin K oralni antikoagulasi
SGLT2i – inhibitori natrijum-glukoznog kotransponera tipa II

¹ Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Klinika za interne bolesti, Kliničko odeljenje za kardiovaskularne bolesti

² Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

akutnog infarkta srca pri indeksnoj viziti, kao i tridesetodnevnog nepovoljnog ishoda (eng. *major adverse cardiovascular events (MACE)*).²

Najveći deo ovog teksta zasnovan je na važećem vodiču za dijagnostiku i lečenje NSTE-AKS-a Evropskog udruženja kardiologa (eng. *European Society of Cardiology (ESC)*)³ sa osvrtom na druge vodiče i rezultate najvažnijih studija.

Stratifikacija rizika kod pacijenata sa NSTE-AKS-om

Prema pomenutom vodiču hospitalizovane pacijente sa NSTE-AKS-om je moguće podeliti u tri kategorije prema stepenu rizika, a koja određuje strategiju lečenja. U kategoriju veoma visokog rizika svrstani su pacijenti koji zadovoljavaju najmanje jedan od sledećih kriterijuma: 1. hemodinamska nestabilnost, 2. kardiogeni šok, 3. ponavljani bol u grudima uprkos medikamentnoj terapiji, 4. životno ugrožavajuće aritmije, 5. mehanička komplikacija akutnog infarkta miokarda, 6. akutna srčana slabost povezana sa NSTE-AKS-om i/ili 7. depresija ST segmenta >1 mm u šest ili više odvoda i elevacija ST segmenta u aVR i/ili V1. Ovi pacijenti zahtevaju neodložnu invazivnu dijagnostiku <2h nakon prijema u bolnicu sa tendencijom ka revaskularizaciji. U kategoriju visokog rizika svrstani su pacijenti koji zadovoljavaju najmanje jedan od sledećih kriterijuma: 1. dijagnoza NSTEMI infarkta, 2. dinamika, nove ili verovatno nove promene ST segmenta i/ili T talasa, 3. stanje nakon srčanog zastoja bez elevacije ST segmenta ili kardiogenog šoka i/ili 4. GRACE skor >140. Ovi pacijenti zahtevaju ranu invazivnu dijagnostiku <24h nakon prijema u bolnicu. U kategoriju niskog rizika svrstani su ostali pacijenti koji ne zadovoljavaju nijedan od navedenih kriterijuma. Kod ovih pacijenata se preporučuje selektivni invazivni pristup koji podrazumeva invazivnu dijagnostiku samo kod pacijenata sa ponavljanim simptomima, sa ishemijom miokarda potvrđenom nekim od neinvazivnih funkcionalnih testova ili sa opstruktivnom aterosklerotskom koronarnom bolešću potvrđenom CT angiografijom koronarnih arterija.

Principi revaskularizacije miokarda kod pacijenata sa NSTE-AKS-om

Većinu pacijenata sa NSTE-AKS-om moguće je revaskularizovati perkutanom koronarnom angioplastikom, 5-10% pacijenata su kandidati za hiruršku revaskularizaciju miokarda, a 10-30% se leče samo medikamentnom terapijom. Ipak, i dalje nema univerzalnog stava o optimalnom vremenu i načinu revaskularizacije. Većina autora je saglasna da kod hemodinamski nestabilnih pacijenata i onih u kardiogenom šoku ne treba odlagati revaskularizaciju. Smatra se da kod ovih pacijenata treba prisupiti perkutanoj revaskularizaciji odmah po invazivnoj dijagnostici osim u racionalno selektovanim slučajevima sa izrazito nepovoljnom koronarnom anatomi-

jom kada pacijenta treba uputiti na neodložnu hiruršku revaskularizaciju. Neki autori sličan algoritam predlažu i za pacijente nakon vanhospitalnog srčanog zastoja bez elevacije ST segmenta ili kardiogenog šoka koji su na mehaničkoj ventilaciji. Za sve druge pacijente, odnosno za one koji su već pre invazivne dijagnostike stabilni ili za koje se smatra da se mogu stabilizovati, treba primeniti opšte principe za revaskularizaciju miokarda i principe dobre prakse ustanove u kojoj se pacijent leči. Planiranu revaskularizaciju treba učiniti u prihvatljivom vremenskom roku od dve nedelje kod visokorizičnih pacijenata i šest nedelja kod ostalih. Osnovni principi revaskularizacije miokarda koji važe kod hroničnog koronarnog sindroma, važe i kod akutnog koji je stabilizovan. Hirurška revaskularizacija miokarda ima isti ili viši nivo preporuke od perkutane, osim kod pacijenata sa jedno-sudovnom ili dvosudovnom bolešću koja ne zahvata proksimalni segment prednje desecendentne arterije. Nasuprot tome, perkutana revaskularizacija nije indikovana kod pacijenata sa bolešću glavnog stabla i visokim SYNTAX skorom; kod pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću, umerenim ili visokim SYNTAX skorom sa ili bez dijabetesa. Osim anatomskih karakteristika razmatraju se i kliničke karakteristike pacijenta, pre svega starost, istrošenost, očekivani životni vek, ograničena pokretljivost, dijabetes, srčana slabost sa redukovanom ejekcionom frakcijom, kontraindikacije za primenu dvojne antiagregacione terapije, konkomitantna hirurgija srca ili ascendentne aorte itd.⁴

Veliki američki zdravstveni registar koji je obuhvatio 748463 pacijenata lečenih zbog NSTEMI infarkta 2016. g. je pokazao da je samo kod oko 50% pacijenata učinjena invazivna dijagnostika tokom indeksne hospitalizacije. Osim populacija kod kojih se uobičajeno češće odlaze kao što su stari, pacijenti sa značajnim komorbiditetima, žene, značajan uticaj na odlaganje invazivne dijagnostike i revaskularizacije je imao nivo zdravstvenog osiguranja. Od svih pacijenata kod kojih je učinjena invazivna dijagnostika kod nešto više od dve trećine pacijenata učinjena je revaskularizacija miokarda, i to kod oko tri četvrtine perkutana, a kod jedne četvrtine hirurška. Najviše perkutanih koronarnih angioplastika je učinjeno na dan prijema ili sledećeg dana, a najviše bajpas operacija između drugog i petog dana hospitalizacije. Kada se prati intrahospitalni i tridesetodnevni mortalitet kod pacijenata lečenih perkutanom revaskularizacijom jasan je trend porasta sa odlaganjem intervencije. Kriva pacijenata koji su lečeni hirurškom revaskularizacijom je složenija, bimodalna, prvi porast mortaliteta se javlja kod pacijenata operisanih na dan prijema, nakon toga primetan je trend pada, a nakon četvrtog dana ponovni porast.⁵

Rezultati jednog izraelskog registra koji je upoređivao desetogodišnji mortalitet pacijenata sa NSTEMI infarktom revaskularizovanih perkutano i hirurški pokazali su značajno niži desetogodišnji mortalitet u populaciji pacijenata revaskularizovanih hirurški. Očekivano populacija pacijenata koji su revaskularizovani perkutano je bila nesra-

zmerno veća, ipak isti odnos je zadržan i kada je učinjeno mećovanje i upoređeni parovi.⁶

Osnovi medikamentne terapije kod pacijenata sa NSTEMI infarktom

Osnovu medikamentne terapije pacijenata sa NSTEMI infarktom predstavlja optimalna antiagregaciona terapija. Kod pacijenata sa standardnim ishemijskim rizikom i rizikom od krvarenja preporučuje se dvojna antiagregaciona terapija ASA i inhibitorom P2Y₁₂ receptora u trajanju od godinu dana, a nakon toga nastavak terapije ASA. Terapiju ASA treba započeti neposredno nakon postavljanja dijagnoze akutnog infarkta miokarda. Aktuelni vodič preporučuje odlaganje započinjanja terapije inhibitorom P2Y₁₂ receptora do invazivne dijagnostike, pa započinjanje udarnom dozom neposredno pre perkutane koronarne angioplastike. Prednost je data potentnijim inhibitorima P2Y₁₂ receptora prasugrelu i tikagreloru u odnosu na klopidogetrel. Klopidogetrel treba razmotriti kod pacijenata sa visokim ili veoma visokim rizikom od krvarenja. Preporučeno trajanje dvojne antiagregacione terapije kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja je tri do šest meseci, nakon čega treba nastaviti terapiju ASA, a kod pacijenata sa veoma visokim rizikom mesec dana, nakon čega treba nastaviti terapiju klopidogetrelom. S druge strane, kod pacijenata sa visokim ishemijskim rizikom preporučuje se produžena primena dvojne antiagregacione terapije, ukoliko nemaju povišen rizik od velikog ili životno ugrožavajućeg krvarenja. Novina se odnosi i na trajanje trojne antitrombotske terapije kada za to postoje indikacije (na primer pridružena atrijska fibrilacija). Kod pacijenata sa standardnim ishemijskim rizikom i rizikom od krvarenja preporučeno trajanje trojne antitrombotske terapije: dvojna antiagregaciona terapija ASA i klopidogetrel (potentniji inhibitori P2Y₁₂ receptora su kontraindikovani) i oralni antikoagulansi (NOAK-a kada nije kontraindikovan) je sedam dana ili do otpusta iz bolnice, nakon toga treba nastaviti sa dvojnou antitrombotskom terapijom: jednostruka antiagregaciona terapija, najčešće klopidogetrelom i oralni antikoagulansi do godinu dana, pa samo oralna antikoagulantna terapija.

Poseban terapijski izazov kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda predstavljaju pridružene bolesti koje zahtevaju specifične strategije lečenja, kao i stroga kontrola faktora rizika za ishemijsku bolest srca.

Nakon revizije vodiča Američkog koledža kardiologa za terapiju srčane slabosti (*eng. American College of Cardiology (ACC)*)⁷ na osnovu rezultata studija sa ARNI PARADIGM-HF⁸ i SGLT2i DAPA-HF⁹ i EMPEROR-Reduced¹⁰ koji su pokazali povoljne efekte sakubiril/valsartana, dapagliflozina i empagliflozina, respektivno, kod pacijenata sa srčanom slabošću i redukovanom ejekcionom frakcijom nedavno je objavljen novi vodič za dijagnostiku i lečenje akutne i hronične srčane slabosti Evropskog udruženja kardiologa.¹¹ Kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću sa redukovanom ejekcionom frakcijom nezavisno od etiologije pomenuti vodič

preporučuje primenu ACEi ili ARNI kod pacijenata koji ostaju simptomatski nakon primene ACEi, a ARB samo kod pacijenata koji ne tolerišu ACEi i ARNI; BB i MRA (sve do maksimalne ili maksimalne tolerabilne doze) i SGLT2i kao lekove koji menjaju ishod bolesti. Kod simptomatskih pacijenata (NYHA II-III) sa ejekcionom frakcijom leve komore $\leq 35\%$ indikovano je postavljanje implantabilnog kardioverter defibrilatora u primarnoj prevenciji iznenadne srčane smrti najranije 40 dana nakon akutnog infarkta miokarda. Za kontrolu simptoma i znakova kongestije savetuju se diuretici Henleove petlje. Kao druga linija terapije kod simptomatskih pacijenata u sinusnom ritmu kardioresinhronizaciona terapija indikovana je ili je treba razmotriti na osnovu trajanja i konfiguracije QRS kompleksa, a treba razmotriti i primenu ivabradina kod pacijenata na maksimalnoj ili maksimalnoj tolerabilnoj dozi BB sa srčanom frekvencom $\geq 70/\text{min}$. Kod pacijenta sa atrijskom fibrilacijom treba insistirati na kontroli ritma i frekvence. Može se razmotriti primena vericiguata.

Savremena terapija dijabetesa tipa 2 podrazumeva primenu lekova sa dokazanim povoljnim ili najmanje neutralnim kardiovaskularnim efektima. Terapijski ciljevi su individualni. Opšti princip je da je kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa značajnim pridruženim bolestima kod kojih je očekivani životni vek kraći nezavisno od dijabetesa dozvoljena fleksibilnija kontrola glikemije. Većina vodiča je saglasna da terapiju treba započeti metforminom. Kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom ili potvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću i/ili srčanom slabošću treba razmotriti istovremeno ili uzastopno (sa metforminom) uključnje GLP-1 RA i/ili SGLT2i nezavisno od vrednosti HbA_{1c}. Kod ovih pacijenata, pri započinjanju terapije bazalnim inulinom treba razmotriti insuline sa dokazanim povoljnim kardiovaskularnim efektima Degludek ili U-100 Glargin.¹² U akutnom stadijumu bolesti važno je izbeći hipoglikemiju. U tom smislu terapijsku intervenciju treba odložiti za vrednosti glikemije $>10 \text{ mmol/L}$.

Kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom koji su preboleli akutni infarkt miokarda ciljana vrednost sistolnog pritiska je $\leq 130 \text{ mmHg}$, ali $>120 \text{ mmHg}$, a diastolnog $<80 \text{ mmHg}$, ali $>70 \text{ mmHg}$. Kod starijih pacijenata treba tolerisati vrednosti sistolnog pritiska 130-140 mmHg. Osnovu antihipertenzivne terapije kod ovih pacijenata predstavljaju BB, ACEi i ARB.¹³

Ciljana vrednost LDL holesterola u sekundarnoj prevenciji nakon akutnog infarkta miokarda je $<1,4 \text{ mmol/L}$, ili $<1,0 \text{ mmol/L}$ za pacijente koji su preboleli dva ishemijska događaja u dve godine, ili redukcija najmanje 50% u odnosu na početnu vrednost LDL holesterola. Ukoliko ove vrednosti nije moguće postići primenom statina u maksimalnoj tolerabilnoj dozi, nakon 4-6 nedelja treba uvesti ezetimib, pa nakon još 4-6 nedelja PCSK9 i alirokumab ili evolokumab.¹⁴

Primena inhibitora protonske pumpe se preporučuje kod svih pacijenata na jednostrukoj ili dvojnou antiagregacionoj terapiji ili oralnoj antikoagulantnoj terapiji ili

dvojnoj ili trojnoj antitrombotskoj terapiji koji su u visokom riziku od gastrointestinalnog krvarenja.

Osim specifične medikamentne terapije važan aspekt savremenog pristupa lečenju pacijenata sa NSTEMI infarktom predstavlja promena stila života, pre svega prestanak pušenja, redukcija telesne mase kod gojaznih, prilagođena fizička aktivnost i druge nespecifične intervencije kao što je redovna godišnja vakcinacija protiv influence.

LITERATURA

1. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. *Acute myocardial infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015*. *Circulation* 2017;136:1908–1919.
2. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, et al. *Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis*. *Am J Med* 2012;125:1205–1213.
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
4. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:4–90.
5. Case BC, Yerasi C, Wang Y, Forrestal BJ, Hahn J, Dolman S, et al. *Admissions Rate and Timing of Revascularization in the United States in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*. *Am J Cardiol* 2020;134:24–31.
6. Ram E, Sternik L, Klempfner R, Iakobishvili Z, Peled Y, Shlomo N, et al. *Outcomes of different revascularization strategies among patients presenting with acute coronary syndromes without ST elevation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:926–935.
7. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. *2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee*. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772–810.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. *Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. *Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction*. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. *Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure*. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599–3726.
12. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. *2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia* 2020;63:221–228.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.

Autor za korespondenciju:

Stefan Živković, Kliničko odeljenje za kardiovaskularne bolesti, KBC „Zvezdara“, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: zivkovic.stefan@gmail.com



Predijabetes i kardiovaskularni rizik

Prediabetes and cardiovascular disease risk

Milica Marjanović Petković,^{1,2} Teodora Beljić Živković,^{1,2} Miljanka Vuksanović^{1,2}

Prevalenca predijabetesa je u stalnom porastu i smatra se da će do 2035. godine broj obolelih od predijabetesa biti 471 milion na globalnom nivou. Predijabetes predstavlja sedmi uzrok mortaliteta. Za godinu dana oko 11% osoba sa predijabetesom će razviti dijabetes tip 2. Skok glikemije nakon obroka na veće vrednosti od 7.8mmol/L dvostruko povećava kardiovaskularni rizik u odnosu na osobu sa normalnom glikoregulacijom. Patofiziološki mehanizmi koji se javljaju u predijabetesu: hiperinsulinemija i posledična insulinska rezistencija, hiperinsulinemija i posledična disfunkcija endotela, hiperglikemija koja sama po sebi indukuje stvaranje oksidativnih radikala i aktivira proinflamatorne citokine (IL 1 i IL 6, CRP, TNF), i udruženost sa gojaznošću i dislipidemijom svrstavaju predijabetes u stanje sa visokim kardiovaskularnim rizikom.

Ključne reči: predijabetes, kardiovaskularne bolesti, rizik

The prevalence of prediabetes is constantly increasing and it is estimated that by 2035, 471 million people will be diagnosed with prediabetes globally. Prediabetes is the seventh leading cause of mortality. Within a year of their initial diagnosis, about 11% of people with prediabetes will develop type 2 diabetes. A jump in postprandial glycemia to a higher value of 7.8mmol/L doubles the cardiovascular risk compared to a person with normal glycoregulation. Pathophysiological mechanisms that occur in prediabetes: hyperinsulinemia and consequent insulin resistance, hyperinsulinemia and consequent endothelial dysfunction, hyperglycemia - which itself induces the formation of oxidative radicals and activates proinflammatory cytokines (IL 1 and IL 6, CRP, TNF), and association dyslipidemia classify prediabetes as a condition with a high cardiovascular risk.

Key words: prediabetes, cardiovascular disease, risk

UVOD

Predijabetes (PreDm) se karakteriše povišenim nivoom glikemije u krvi u odnosu na referentne vrednosti ali ne toliko povišenim da ulazi u kriterijum za dijagnozu dijabetesa melitusa. Termin Predijabetes je definisan 2002 godine.¹ Međunarodna federacija za dijabetes procenjuje da je prevalenca predijabetesa u stalnom porastu i da će do 2035. godine broj obolelih od predijabetesa biti 471 milion na globalnom nivou. U zavisnosti koji poremećaj leži u samoj dijagnozi predijabetesa (izolovano povišena glikemija našte, intolerancija glukoze ili oba poremećaja) stopa konverzije pojedinca od predijabetesa do dijabetesa je različita. Svaka 14. osoba ima smanjenu toleranciju glukoze a sedam od deset osoba sa predijabetesom može razviti dijabetes tip 2. Godišnja stopa incidence dijabetesa za izolovanu povišenu glikemiju našte je oko 4 do 6%, za povišenu glikemiju u 120. min. oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) sa 75 g glukoze, oko 6 do 9%, a za prisutna oba poremećaja oko 15 do 19%.²⁻⁴ Smatra se da će oko 11% osoba sa predijabetesom u toku narednih 12 meseci razviti dijabetes tip 2.⁵ Zato dijagnostikovanjem predijabetesa na vreme može se na vreme uticati na nivo glikemije u krvi i na taj način odložiti ili sprečiti i nastanak dijabetesa i svih komplikacija (mikrovaskularnih i makro-

vaskularnih) koje navedena bolest nosi.⁶ Predijabetes predstavlja sedmi uzrok mortaliteta.⁷

Ciljna populacija za skrining za predijabetes su osobe starije od 45 godina, pozitivna porodična anamneza za dijabetes, prekomerna telesna težina (ITM preko 30kg/m²), posebno abdominalni tip gojaznosti, smanjena fizička aktivnost, gestacijski dijabetes i žene koje su rodile decu težu od 4kg. Takođe prisutvo komorbiditeta kao što su arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, ishemijska bolest mozga, dislipidemija (HDL manji 0.9 mmol/L i/ili TGL veći 2.8 mmol/L), prisutan sindrom policističnih ovarijuma i druga endokrinološka oboljenja koja utiču na glikoregulaciju ili u osnovi imaju navedeni poremećaj^{2,3,8}. Algoritam za dijagnostikovanje predijabetesa je jednostavan. Osoba koja ima jutarnju glikemiju do 5.6mmol/L, ili u 120. min. testa sa 75g glukoze 7.8 mmol/L smatra se da ima očuvanu glikoregulaciju. U predijabetesu razlikujemo dva stanja - povišenu glikemiju našte i intoleranciju glukoze. Ako osoba ima samo povišenu jutarnju glikemiju (vrednosti glikemije u krvi nakon gladovanja od minimum 8 sati 5.6 do 6.9mmol/L) tada se smatra da ima povišenu glikemiju našte. Ukoliko u drugom satu oralnog glukoza tolerans testa glikemija iznosi od 7.8 do 10.9 mmol/L tada se kaže da osoba ima intoleranciju glukoze.³ Razlika između ova dva stanja je u sekreciji insulina iz beta ćelija pankreasa i u prisutnoj insulinskoj rezistenciji. Kod osoba koje imaju povišenu glikemiju našte insulinska rezistencija dominira na nivou

¹ Kliničko odeljenje za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC „Zvezdara“, Beograd

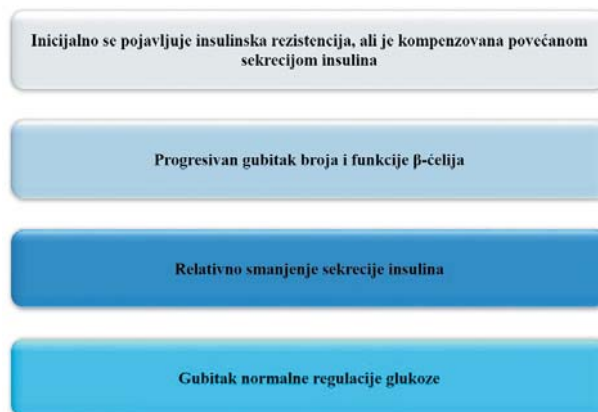
² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

jetre, dok je osetljivost na nivou skeletnih mišića na insulin očuvana. Dolazi do poremećene insulinske sekrecije tako što je smanjena prva faza insulinske sekrecije (nakon date glukoze pa narednih 10 min.), redukovana je rana faza sekrecije insulina nakon 75g glukoze u OGTT (prvih 30 min.), ali je ona kasna faza sekrecije insulina u oralnom GTT testu očuvana (od 60-og do 120-og min. testa). Kod intolerancije glukoze postoji za nijansu smanjena senzitivnost jetre na insulin ili je potpuno očuvana, dok je na nivou skeletnih mišića prisutna izražena insulinska rezistencija. Zato u navedenom poremećaju problem insulinske sekrecije postoji u ranoj i kasnoj fazi, a dominira u kasnoj.²

Predijabetes i kardiovaskularni rizik

Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) navodi da su osobe sa predijabetesom u povećanom riziku od infarkta miokarda.⁹ Američka Asocijacija za dijabetes (ADA) navodi takođe da su osobe sa predijabetesom u povećanom riziku i od dijabetesa a i od kardiovaskularnih događaja.¹¹ Prisutna hiperinsulinemija koja je posledica insulinske rezistencije i samog proliferativnog efekta insulina i skok glikemije nakon obroka na veće vrednosti od 7.8mmol/L dovodi do toga da ta osoba ima duplo veći kardiovaskularni rizik u odnosu na one sa normalnom glikoregulacijom.⁴ Veliki je klinički značaj predijabetesa jer je često udružen sa ostalim kardiovaskularnim rizicima, kao što su prekomerna telesna težina, insulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija i metabolički sindrom. Smatra se da čak 24% osoba sa koronarnom arterijskom bolešću imaju predijabetes, oko 32 do 34% osoba sa preležanim moždanim udarom, 26 do 28% bolesnika sa perifernom arterijskom bolešću i da čak 40% osoba sa hroničnom srčanom insuficijencijom boluju od predijabetesa, s tim da mnogi od njih nisu svesni toga^{7,12,13}. Jedan od najvažnijih predisponirajućih faktora koji dovodi do predijabetesa je gojaznost. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Dr Milan Jovanović Batut svaka peta osoba u Srbiji je gojazna, znači otprilike da 40 % stanovništva u našoj zemlji ima normalnu telesnu težinu, a da je više od 50% predgojazno ili gojazno. Kada nastane insulinska rezistencija, naročito na nivou masne jetre, ona kompenzatorno vodi ka hiperinsulinemiji, a sama hiperinsulinemija i oksidativni stres su glavni uzročnici nastanka kardiovaskularnih oboljenja, zbog čega se predijabetes svrstava u oboljenja sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Svaka nastala hiperglikemija koja traje indukuje povećano stvaranje oksidativnih radikala u mitohondrijama koja perzistira, tj ostaje i nakon normalizacije glikemije i nivoa lipida. Prisutni povišeni oksidativni stres aktivnije proinflammatorne citokine kao što su interleukinin 1 i 6 (IL 1 i IL 6), C reaktivni protein (CRP) i faktor nekroze tumora (TNF) koji dalje smanjuju kontraktilnost miokarda, smanjujući istovremeno i vazodilataciju krvnih sudova. Sve to dovodi do progresije ateroskleroze, a ukoliko još postoji već prisutan povišeni lipidni status, ta progresija će biti brža, sa lošijim ishodom.^{14,15} Sami pato-

fiziološki mehanizmi nastanka predijabetesa (slika 1) dovode do toga da ovo stanje uvrste u stanje sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Osobe koje imaju oba poremećaja, i povišenu glikemiju našte i intoleranciju glukoze, imaju čak 2 puta veći rizik za razvoj dijabetesa i razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na osobe koje nemaju navedene poremećaje.



Slika 1. Patofiziološki mehanizmi u predijabetesu

Prevelika količina prisutnog insulina u krvi dovodi do disfunkcije endotela, proliferacije glatke muskulature u zid krvnog suda i samim time i do povišenog arterijskog pritiska, zato postoji i povezanost linearnog karaktera kod hiperglikemije u okviru predijabetesa i samog kardiovaskularnog rizika.¹⁴ Postoji šest fenotipova predijabetesa. Prvi tip se karakteriše povećanom telesnom težinom i početnom poremećenom insulinskom senzitivnošću, uz očuvanu još uvek insulinsku sekreciju. U drugi tip spadaju osobe sa normalnom telesnom težinom i očuvanom insulinskom sekrecijom. Gojaznost ili umereno povećana telesna težina sa umereno smanjenom ili smanjenom sekrecijom insulina odlikuje treći tip. Četvrti tip karakteriše gojazna osoba sa očuvanom insulinskom senzitivnošću, dok peti karakteriše gojazan, sa prisutnom masnom jetrom i smanjenom insulinskom i sekrecijom i senzitivnošću. Gojazan sa velikim visceralnim masnim tkivom i prisutnim rizikom za razvoj bolesti bubrega je odlika šestog tipa fenotipa predijabetesa. Pokazano je da su metabolički zdraviji podtipovi jedan, dva i četiri, znači oni kojima je insulinska sekrecija još uvek očuvana, a samim tim imaju i manji kardiovaskularni rizik.¹⁶⁻¹⁹

ZAKLJUČAK

Velike kliničke studije različitog trajanja (od 3 do 6 godina) rađene u Finskoj, Švedskoj, Americi, Kini, Indiji pokazale su da se kod polovine osoba sa predijabetesom samo promenom stila života može sprečiti evolucija u dijabetes tip 2 i na taj način i smanjiti prisutan KV rizik. Ovo se prvenstveno odnosi na korekciju ishrane (promena u samom sastavu hrane) i posledični gubitak u telesnoj težini. Pored korekcije ishrane, jako je bitna i fizička

aktivnost, koja obuhvata tri glavne aktivnosti (svakodnevno hodanje, vežbe istezanja i aerobne vežbe). Svesti se dnevno oko 5000 do 10000 koraka, vežbe istezanja i vežbe za jačanje mišića minimum 3 puta nedeljno i aerobne vežbe (vožnja bicikla, trčanje, plivanje) u trajanju od pola sata takođe minimum tri puta nedeljno. Sve ove korekcije životnog stila u navedenim studijama doprinele su smanjenju evolucije u tip 2 dijabetesa a samim time i prisutan KV rizik. Međutim, kod većine navedene mere nisu dovoljne i potrebna je farmakoterapija. Osnovna uloga lekova kod osoba sa predijabetesom je sprečavanje daljeg propadanja beta ćelija pankreasa. Pravovremeno prepoznavanje predijabetesa i odgovarajuće promene životnih navika, kao i uvođenje adekvatne terapije odlaže prelazak u stanje dijabetesa, smanjuje rizik za pojavu svih mikrovaskularnih komplikacija i što je najvažnije štiti navedene osobe od pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja.^{20,21,27,28}

LITERATURA

1. Buysschaert M, Bergman M. *Definition of Prediabetes*. Med Clin North Am 2011;95:289–297.
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care*. Diabetes Care 2007;30:753–759.
3. *Introduction: Standards of medical care in diabetes 2021*. Diabetes Care 2021;44:S1–S2.
4. Cohen RM, Haggerty S, Herman WH. *HbA1c for the diagnosis of diabetes and prediabetes: Is it time for a mid-course correction?* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:5203–5206.
5. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R; Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Diabetes 2003;52:1475–1484.
6. Rydén L, Standl E, Małgorzata B, Van Den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J 2007;28:88–136.
7. Turner RC, Holman RR, Matthews DR, Oakes SF, Bassett RA, Stratton IM, et al. *UK prospective diabetes study (UKPDS) - VIII. Study design, progress and performance*. Diabetologia 1991;34:877–890.
8. Association AD. *Standards of medical care in diabetes - 2013*. Diabetes Care 2013;36:S11.
9. Roglic G. *WHO Global report on diabetes: A summary*. Int J Non-communicable Dis 2016;1:3–8.
10. Zargar AH, Wani AA, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, et al. *Prevalence of diabetes mellitus and other abnormalities of glucose tolerance in young adults aged 20–40 years in North India (Kashmir Valley)*. Diabetes Res Clin Pract 2008;82:276–281.
11. Norhammar A, Tenerz L, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. *Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study*. Lancet 2002;359:2140–2144.
12. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. *Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage*. Circulation 2014;130:1374–1382.
13. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. *Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Am J Cardiol 2011;108:3B–24B.
14. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. *Pathophysiology of Prediabetes*. Med Clin North Am 2011;95:327–339.
15. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343–1350.
16. Schmid V, Wagner R, Sailer C, Fritsche L, Kantartzis K, Peter A, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and impaired proinsulin conversion as newly identified predictors of the long-term non-response to a lifestyle intervention for diabetes prevention: results from the TULIP study*. Diabetologia 2017;60:2341–2351.
17. Marmot M, Brunner E. *Cohort profile: The Whitehall II study*. Int J Epidemiol 2005;34:251–256.
18. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, et al. *Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes*. Nat Med 2021;27:49–57.
19. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:361–369.
20. Hamman RF, Horton E, Barrett-Connor E, Bray GA, Christophi CA, Crandall J, et al. *Factors affecting the decline in incidence of diabetes in the diabetes prevention program outcomes study (DPPOS)*. Diabetes 2015;64:989–998.
21. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. Lancet 2009;374:1677–1686.
22. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention*. Diabetes Care 2002;25:2165–2171.
23. Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, et al. *Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Trial: Baseline Evaluation of Selected Nutrients and Food Group Intake*. J Am Diet Assoc 2009;109:1367–1375.
24. NIDDK: Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). <https://repository.niddk.nih.gov/studies/dppos/> (accessed 21 Jun 2021).
25. Yang W, Liu J, Shan Z, Tian H, Zhou Z, Ji Q, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: An open-label, non-inferiority randomised trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:46–55.
26. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. *The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)*. Diabetologia 2006;49:289–297.
27. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. *Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343–1350.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin*. N Engl J Med 2002;346:393–403.

Autor za korespondenciju:
Milica Marjanović Petković, Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC „Zvezdara“, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: drmilicamarjanovic@gmail.com

Endovaskularno lečenje periferne arterijske bolesti femoropoplitealne regije korišćenjem balon katetera i stentova obloženih paklitakselom potencijalno povezano sa povećanim mortalitetom

Endovascular treatment of peripheral arterial disease of femoro-popliteal region using paclitaxel-eluting stents potentially associated with increased mortality

Milan Pantelić¹

Poštovani uredniče,

Povodom teksta pod naslovom „Baloni obloženi lekom kao novi metod lečenja periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta“, objavljenog u Vašem časopisu iz 2018. godine, želim da napišem komentar u vezi sa najnovijim saznanjima i saopštenjima stručne javnosti.

Paklitaksel je smatran za odličan antiproliferativni lek koji se uspešno primenjivao na balon kateterima i stentovima koji se koriste u endovaskularnim procedurama, a u cilju prevencije neointimalne hiperplazije, s obzirom da je dobar za aplikaciju na intimu krvnog suda, lipofilan, lako prodire u zid arterije gde se koncentriše u mišićnim ćelijama i fibroblastima arterijskog zida.

U decembru 2018. godine, u časopisu *American Heart Association*, objavljeni su rezultati meta-analize koju su sprovedi dr Katsanos i sar. sa Univerziteta u Patrasu u Grčkoj. Naime, oni su analizirajući rezultate iz 28 studija koje su obuhvatale 4663 pacijenta otkrili da postoji povećan rizik od smrtnosti kod pacijenata dve godine nakon što im je urađena perkutana transluminalna angioplastika arterija femoropoplitealne regije korišćenjem balona ili stentova obloženih paklitakselom.¹

Od januara do avgusta 2019. godine, Američka agencija za hranu i lekove (FDA) je izdala više zvaničnih saopštenja u kojima je prvo upozorila lekare na potencijalni rizik od dugoročnog mortaliteta konstatujući da je uzrok problema neodređen i najavila analizu rezultata dugoročnih praćenja i studija. Naime, inicijalno je FDA u januaru saopštila da je potreban nadzor nad pacijentima koji su lečeni balonima i stentovima obloženim paklitakselom i da se razmotre sve dostupne terapijske metode pre donošenja odluke o načinu lečenja okluzivne bolesti femoropoplitealne regije, uz obaveznu prijavu svih neželjenih događaja.² Takođe, FDA je saopštila da će američki regulatori formirati svoje stručno savetodavno veće za dalju istragu, ali da još uvek veruje da korist primene paklitaksela nadmašuje rizik.² U martu 2019. godine FDA je izdala dopunu prethodnog saopštenja da su tri

ispitivanja na 975 pacijenata sa podacima o petogodišnjem praćenju pokazala 50% povećan rizik od smrtnosti kod pacijenata tretiranih balonima ili stentovima obloženim paklitakselom u poređenju sa rizikom od smrtnosti kod pacijenata tretiranih prozvodima koji ne sadrže paklitaksel.³ Američka agencija za hranu i lekove je takođe saopštila da planira da sprovede dodatne analize kako bi se utvrdilo da li korist od ove vrste intervencije i dalje prevazilazi rizik, savetujući oprez pri tumačenju najnovijih podataka, jer objavljene studije nisu imale za cilj da objedine podatke, a pritom konkretan uzrok povećane smrtnosti nije bio poznat.³ U avgustu 2019. godine FDA izdaje još jednu dopunu prethodnog saopštenja gde insistira na praćenju pacijenata koji su ranije tretirani balonima i stentovima obloženim paklitakselom, zatim da se u pisanom pristanku na intervenciju pacijentu ukaže na potencijalni rizik od dugoročnog mortaliteta koji nosi upotreba ovih materijala, kao i da se pacijent upozna sa drugim terapijskim opcijama.⁴ Saopšteno je da lekari i dalje mogu koristiti balone i stentove obložene paklitakselom kod pacijenta sa posebno povećanim rizikom od restenoze ili ponovnog začepljenja arterija ukoliko je procena ordinirajućeg lekara da korist prevazilazi rizik.⁴

U drugoj polovini 2019. godine nekoliko proizvođača endovaskularnih proizvoda koji su obloženi paklitakselom osporili su po više osnova rezultate studije Katsanosa i sar.,¹ a u oktobru 2019. god. je objavljen i članak Frajzingerove i sar. u časopisu *European Society of Cardiology* koji su analizirali podatke o endovaskularnom lečenju skoro 65.000 pacijenata i nisu naišli na dokaze o povećanoj smrtnosti pacijenata nakon upotrebe paklitakselom obloženih materijala.⁵

Ovo je definitivno interesantna tema i s nestrpljenjem iščekujemo rezultate budućih preciznije dizajniranih studija, gde će biti manja mogućnost neadekvatne interpretacije rezultata, a do pristizanja istih, oprez je neophodan, uz pažljivu selekciju pacijenata u skladu sa preporukama.

¹ Služba za radiologiju i nuklearnu medicinu, KBC Zvezdara, Beograd

S poštovanjem,
Milan Pantelić

LITERATURA

1. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. *Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. J Am Heart Assoc 2018;7:e011245.

2. Treatment of peripheral arterial disease with Paclitaxel coated balloons and Paclitaxel eluting stents potentially associated with increased mortality – letter to health care providers. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. (january 17, 2019). <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents>

3. Treatment of peripheral arterial disease with Paclitaxel coated balloons and Paclitaxel eluting stents potentially associated with increased mortality – letter to health care providers - update. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. (march 18, 2019). <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents>

providers/update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting

4. Treatment of peripheral arterial disease with Paclitaxel coated balloons and Paclitaxel eluting stents potentially associated with increased mortality – letter to health care providers - update. U. S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. (avgust 7, 2019). <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/august-7-2019-update-treatment-peripheral-arterial-disease-paclitaxel-coated-balloons-and-paclitaxel-eluting-stents>

5. Freisinger E, Koeppel J, Gerss J, et al. *Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis*. Eur Heart J 2019; Oct 8: [Epub ahead of print]. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz698

Autor zadužen za korespondenciju:

Milan Pantelić, Služba za radiologiju i nuklearnu medicinu, KBC Zvezdara, Dimitrija Tucovića 161, Beograd
E-pošta: milan.pantelic.rs@gmail.com





INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The *Zvezdara Clinic Proceedings*, a peer-reviewed journal, publishes original papers, review articles, case reports, and other special category articles of general interest in medicine, surgery, research, and basic science, written in English or Serbian language.

A cover letter must include a statement that the article has not been published previously or has not been concurrently submitted for publication elsewhere. It should, also, indicate the category of the article the manuscript represents, include the name, complete mailing address, telephone number, and FAX number of the author responsible for correspondence about the manuscript, and all authors must sign the letter. Authors may suggest the names of one to three potential reviewers (include address, phone, and FAX number); *Zvezdara Clinic Proceedings* reserves the right of final selection. Decision on acceptance or rejection will be communicated only by letter to the corresponding author.

Manuscripts must be prepared in accordance with the „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” developed by the International Committee of Medical Journal Editors (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Special requirements for *Zvezdara Clinic Proceedings* follow.

Manuscripts improperly prepared will be returned to the author without review.

MANUSCRIPT PREPARATION

Submit three copies of the manuscript (including two glossy prints of each figure, and one copy) to Editor – *Zvezdara Clinic Proceedings*, Zvezdara University Medical Center, D. Tucovića 161, YU-11000 Beograd. The manuscript, which must be typed double-spaced throughout, should be arranged as follows, with each segment beginning on a new page: (1) title page, (2) abstract, (3) text, (4) references, (5) legends for figures, and (6) tables. The manuscript pages should be numbered consecutively and labeled with the last name of the first author for identification.

TITLE PAGE

The title page should include following:

Title – Both in English and Serbian language. Include animal species, if appropriate. Limit: 120 characters

Short title – Limit: 45 characters

UPUTSTVA ZA AUTORE

Zvezdara Clinic Proceedings, časopis sa recenziranjem rukopisa, objavljuje originalne i pregledne članke, prikaze bolesnika i članke drugih vrsta od opšteg interesa za medicinu, hirurgiju, istraživanja i osnovne nauke, napisane na engleskom ili srpskom jeziku.

Prpratno pismo mora da sadrži tvrdnju da članak nije ranije štampan ili nije drugde ponuđen za objavljivanje. U njemu, takođe, treba da se odredi vrsta članka i navedu ime, kompletna adresa, broj telefona i FAX-a autora odgovornog za prepisku u vezi sa rukopisom. Svi autori moraju da potpišu pismo. Autori mogu da predlože imena jednog do tri moguća recenzenta (uključujući adrese, brojeve telefona i FAX-a); *Zvezdara Clinic Proceedings* zadržava pravo konačnog odabira. Odluke o prihvatanju ili odbijanju rukopisa biće saopštene pismom autoru odgovornom za prepisku.

Rukopis mora da bude pripremljen u saglasnosti sa „*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*” izrađenim od strane Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa (*N Engl J Med* 1991; 324: 424-428). Posebni zahtevi *Zvezdara Clinic Proceedings* slede.

Rukopisi neodgovarajuće pripremljeni biće vraćeni autoru bez recenzije.

PRIPREMA RUKOPISA

Tri kopije rukopisa (uključujući po dve fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju) poslati na adresu Urednik – *Zvezdara Clinic Proceedings*, KBC „Zvezdara”, Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd. Rukopis, koji u celini mora da bude kucan sa dvostrukim proredom, treba da se sastoji od sledećih delova, od kojih svaki počinje na novoj stranici: (1) naslovna strana, (2) sažetak, (3) tekst, (4) literatura, (5) legende za slike i (6) tabele. Strane rukopisa se označavaju sledstvenim brojevima i, radi identifikacije, prezimenom prvog autora.

NASLOVNA STRANA

Naslovna strana treba da sadrži sledeće:

Naslov – na engleskom i srpskom jeziku. Označiti životinjsku vrstu ako je potrebno. Ograničenje: 120 slovnih mesta

Kratak naslov – Ograničenje: 45 slovnih mesta

Authors – Include names of all authors, department affiliations, institution, and location (Note: Authorship must be limited to those who have contributed substantially to the design of the study, analysis of data, and writing of the article)

Grant support – List grant support and other assistance

Abbreviations – List alphabetically abbreviations, if any

Correspondence – Provide name and address of author to whom correspondence should be addressed

ABSTRACT

Both in English and Serbian language, limit to 150-200 words, and do not use abbreviations

Provide 3-5 key words or phrases for indexing

TEXT

No more than three levels of headings should be used

Describe ethical guidelines followed, and cite approval of institutional Ethical Committee

Outline statistical methods used

Express measurements, except blood pressure, in SI units and, if necessary, in conventional units (in parenthesis)

Avoid abbreviations; for any abbreviation used define at first mention

Generic names are used for drugs; brand names may be included in parenthesis

Cite references, figures, and tables consecutively

REFERENCES

Type reference list completely double-spaced

Number references consecutively as they are cited in the text; use superscript numerals for text citation. Cite personal communications and other unpublished data parenthetically in the text (do not include in reference list)

In reference list, include names and initials of all authors (if the number exceeds six, list three followed by et al., if the source is in Serbian – i sar.), the title, source (journal abbreviations conform to those in Index Medicus), year, volume, and inclusive paging

Periodical

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglini D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208-217.

Chapter in book

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153-156.

Book

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1991: 255-262.

Autori – Navesti imena svih autora, pripadnost odeljenju, instituciji i njenu lokaciju (Primer: Autorstvo mora da bude ograničeno na one koji su značajno doprineli planiranju i sprovođenju istraživanja, analizi podataka i pisanju rukopisa)

Podrška – Navesti podršku određenog granta i druge vrste pomoći

Skraćenice – Navesti skraćenice, ako ih ima, abecednim redom

Prepiska – Navesti ime i adresu autora preko koga će se odvijati prepiska

SAŽETAK

Na engleskom i srpskom jeziku, ograničiti na 150–200 reči i ne upotrebljavati skraćenice

Dati 3–5 reči odrednica radi indeksiranja

TEKST

Ne treba upotrebiti više od tri stepena naslova

Opisati etičke principe i navesti saglasnost Etičkog komiteta institucije, ukoliko priroda rada to zahteva

Navesti upotrebljene statističke metode

Merenja izražavati, sem krvnog pritiska, u SI jedinicama a, ako je potrebno, i u konvencionalnim jedinicama (u zagradi)

Izbegavati skraćenice; neophodne treba definisati kada se prvi put pomenu

Za lekove upotrebljavati generička imena, komercijalna se mogu dodati u zagradi

Literaturu, slike i tabele navoditi sledstveno

LITERATURA

Listu navoda literature kucati sa dvostrukim proredom

Navode literature označavati brojevima sledstveno njihovom citiranju u tekstu; za citiranje u tekstu koristiti izdignute brojeve

Lična saopštenja i druge nepublikovane podatke citirati u zagradama, u tekstu (ne uključivati u listu literature)

U listu literature navoditi imena i inicijale svih autora (ako broj nadmašuje šest, posle tri dodaje se et al., a za izvore na srpskom i sar.), naslov, izvor (skraćenice za časopise su kao što ih navodi *Index Medicus*), godina, volumen i strane (početna-završna)

Časopis

1. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglini D, Gualdi R, Conte D, Milani S, et al. *Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis*. *Gastroenterology* 1995; 108: 208–217.

Glava u knjizi

2. Adams RD, Victor M. *Syndromes due to focal cerebral lesions*. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 153–156.

Knjiga

3. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders 1991: 255–262.

FIGURES AND LEGENDS

All illustrations (photographs, graphs, diagrams) are to be considered figures, and are numbered consecutively in the text and figure legend in Arabic numerals

Submit two black and white glossy prints of each figure, and one copy, each on a separate sheet, clearly marked by a pencil on the back with the figure number, first author's last name, and orientation

For any illustration with recognizable patient, a release form signed by the patient must be submitted

Figures do not have titles; instead, legend for each figure, including enough information to permit interpretation of figure without reference to text, and definitions of any abbreviations that appear on the figure, is typed on a separate sheet

TABLES

Tables are typed on a separate sheet, with table numbers (Arabic) and title above, and explanatory notes (including definitions of abbreviations, if any) below the table

PERMISSIONS

Although the use of previously published material is discouraged, the authors are responsible for obtaining permission for reuse of material (illustrations, tables, or lengthy quotes) from other sources. Permission letters from the copyright holder and the author of the original source (along with complete bibliographic information) must be submitted with the manuscript.

LETTERS TO THE EDITOR

Both letters concerning and those not concerning articles that have been published in *Zvezdara Clinic Proceedings* will be considered for publication. They may contain one table, or figure, and up to five references.

CHECKLIST FOR AUTHORS

- Three copies of manuscript
 - Abstract in English and Serbian language of 150-200 words; 3-5 key words
 - References, figures, and tables cited consecutively in text
 - Two glossy prints and one copy of each figure, appropriately labeled
 - Documentation of permission to reuse any previously published material
 - Cover letter (consult the text)
-

SLIKE I LEGENDE

Sve ilustracije (fotografije, grafici, dijagrami) su slike; u tekstu i legendama ih treba označavati sledstvenim arapskim brojevima

Podneti dve crno-bele fotografije svake slike na sjajnom papiru i po jednu kopiju, svaku na posebnoj strani, jasno označene na zadnjoj strani olovkom (broj slike, prezime prvog autora, orijentacija)

Za svaku sliku bolesnika, na kojoj se ovaj može prepoznati, neophodna je dozvola potpisana od strane bolesnika

Slike nemaju naslove. Umesto toga, na posebnom listu se, sa dvojnim proredom, kuca legenda koja sadrži dovoljno podataka za razumevanje slike i bez čitanja teksta i definicije skraćenica koje se na njoj pojavljuju

TABELE

Tabele se kucaju na posebnim listovima i označavaju arapskim brojevima i naslovom iznad, a ispod nje se mogu davati napomene sa objašnjenjima (uključujući značenja skraćenica)

DOZVOLE

Upotreba prethodno objavljenih materijala se ne savetuje. Autori su odgovorni za dobijanje dozvole za ponovljenu upotrebu materijala (slike, tabele, duži navodi) iz drugih izvora. Pisma od imaoa izdavačkog prava i autora originalnog izvora (zajedno sa kompletnim bibliografskim podacima) moraju se podneti uz rukopis.

PISMA UREDNIKU

Objavljivanje pisama koja se odnose na članke objavljene u *Zvezdara Clinic Proceedings*, kao i drugih, biće razmatrano. Mogu da sadrže jednu tabelu ili sliku i do pet navoda iz literature.

PODSETNIK ZA AUTORE

- Tri kopije rukopisa
 - Sažetak na engleskom i srpskom od 150–200 reči; 3–5 ključnih reči
 - Literatura, slike i tabele sledstveno citirani u tekstu
 - Dve fotografije na sjajnom papiru i jedna kopija svake slike, odgovarajuće obeležene
 - Dokumentacija sa dozvolama da se upotrebi ranije publikovan materijal
 - Prorpatno pismo (vidi uvodni tekst)
-

Pozivamo Vas da sekretaru časopisa pošaljete prikaze knjiga koje ste u međuvremenu publikovali

AUTHOR INDEX VOLUME 2019

- Beljić Živković T. See Marjanović Petković M. 20: 17 ra.
Čučić L. See Živković S. 20: 13 ra.
Davidović A. See Živković S. 20: 13 ra.
Dekleva M. See Živković S. 20: 13 ra.
Grujić M. See Živković S. 20: 13 ra.
Marjanović Petković M. Predijabetes i kardiovaskularni rizik. 20: 17 ra.
Marković-Nikolić N. See Živković S. 20: 13 ra.
Milićević S. Rezultati testiranja olfaktorne funkcije kod zdravih odraslih osoba. 20: 7 oa.
Milićević S. Neočekivano strano telo kao uzrok kratkotrajnog curenja iz nosa. 20: 10 cr.
Pantelić Ma. Korelacija serumskog amonijaka i psihometrijskog testa sa težinom kliničke slike hepatične encefalopatije kod pacijenata sa cirozom jetre. 20: 1 oa.
Pantelić Mi. Endovaskularno lečenje periferne arterijske bolesti femoropoplitealne regije korišćenjem balon katetera i stentova obloženih paklitakselom potencijalno povezano sa povećanim mortalitetom. 20: 20 le.
Radaljac T. See 20: 1 oa.
Stević J. See Živković S. 20: 13 ra.
Svorcan P. See Pantelić Ma. 20: 1 oa.
Valjarević S. See Milićević S. 20: 7 oa.
See Milićević S. 20: 10 cr.
Vrinić-Kalem D. See Pantelić Ma. 20: 1 oa.
Vuksanović M. See Marjanović Petković M. 20: 17 ra.
Živković S. Savremeni tretman infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta. 20: 13 ra.

SUBJECT INDEX VOLUME 2019

- Endovascular treatment - and peripheral arterial disease 20: 20 le.
- and femoro-popliteal region 20: 20 le.
- and paclitaxel-eluting stents 20: 20 le.
- and mortality 20: 20 le.
Myocardial infarction - and contemporary treatment 20: 13 ra.
- and non-ST-segment elevation 20: 13 ra.
- and diagnostic algorithm 20: 13 ra.
- and risk stratification 20: 13 ra.
- and myocardial revascularization 20: 13 ra.
- and pharmacological treatment 20: 13 ra.
Olfactometry testing - and results in healthy adults 20: 7 oa.
- and hyposmia 20: 7 oa.
- and anosmia 20: 7 oa.
- and smoking 20: 7 oa.
Prediabetes - and cardiovascular disease risk 20: 17 ra.
- and hyperinsulinemia
- and insulin resistance
- and oxidative stress
Serum ammonia levels - and psychometric test 20: 1 oa.
- and severity of clinical findings 20: 1 oa.
- and hepatic encephalopathy 20: 1 oa.
- and liver cirrhosis 20: 1 oa.
Unusual foreign body - and short-term rhinorrhea 20: 10 cr.
- and seromucous discharge 20: 10 cr.
- and bullet 20: 10 cr.