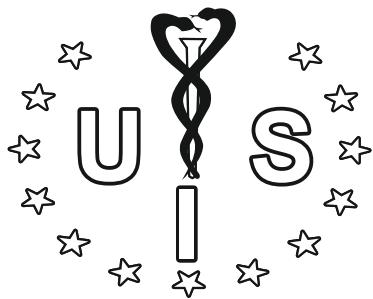


ISSN 1821-0872



# INTERNIST

**NAUČNI ČASOPIS  
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE**

**SCIENTIFIC JOURNAL  
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE**

**VOLUME 2, FEBRUAR 2010, BROJ 1**

Naučni časopis  
Udruženja internista Srbije

## **INTERNIST**

Predsednik izdavačkog saveta:  
Prof. dr Branko Lović - predsednik Udruženja internista  
Srbije

Glavni urednik:  
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:  
dr Dragan Lović

Scientific Jurnal of  
Serbian Association of internal medicine

## **INTERNIST**

President of editorial council  
Prof. dr Branko Lović  
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:  
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:  
dr Dragan Lović

### **IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL**

Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić  
Akademik Prof. dr Vladimir Kanjuh  
Prof. dr Zorana Vasiljević  
Prof. dr Milan Nedeljković  
Prof. dr Nebojša Lalić  
Prof. dr Nemanja Damjanov  
Prof. dr Dragana Jovanović  
Prof. dr Marija Mitić-Milikić  
Prof. dr Mirjana Bogić  
Prof. dr Dušica Čeleketić  
Prof. dr Mirko Bulajić  
Prof. dr Miodrag Krstić  
Prof. dr Petar Seferović  
Doc. dr Branko Beleslin  
Prof. dr J.W.F Elte (Netherland)  
Prof. dr Eugene Joseph Kucharz (Poland)  
Prof. dr Anna Kotulska (Poland)  
Prof. dr Aleksandra Stanković  
Prof. dr Stojan Radić  
Prof. dr Slobodan Antić  
Prof. dr Stevan Trbojević, (BiH)  
Prof. dr Davor Štimac, (Croatia)  
Prof. dr Nenad Joksimović, (FYR of Macedonia)  
Prof. dr Ivana Stanković  
Prof. dr Tanja Pejčić  
Prof. dr Dušan Jovanović  
Prof. dr Dragomir Damjanov  
Prof. dr Ivan Tasić  
Doc. dr Petar Svorcan  
Prof. dr Zorica Lazić

### **UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD**

dr Zorica Cvetković  
dr Nenad Crnčević  
dr Tanja Jozić  
Ass. dr Predrag Mitrović  
dr Aleksandra Milošević  
dr Dimitrije Janković  
dr Dragan Vasić  
dr Živoslava Branković  
dr Radmila Živković  
Doc. dr Svetlana Apostolović  
Doc. dr Dragan Djordjević  
Ass. dr Viktor Stoičkov  
dr Vladan Petrović  
dr Vladimir Colić

Vlasnik i izdavač:  
Udruženje internista Srbije  
Niš, Jovana Ristića 20-2  
[www.uis.org.rs](http://www.uis.org.rs)

Published by  
Serbian Association of internal medicine  
Niš, Jovana Ristića 20-2, Serbia  
[www.uis.org.rs](http://www.uis.org.rs)



Dimitrije Janković<sup>1</sup>, Irena Janković<sup>2</sup>,  
Todorka Savić<sup>2,3</sup>, Aleksandar Dimić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet  
Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>3</sup>Institut za prevenciju,  
lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i  
kardiovaskularnih bolesti Niška Banja.

Rad poslat: septembra 2009

Revizija urađena: oktobra 2009

Rad prihvaćen: oktobra 2009

## POVEZANOST LIPIDNOG PROFILA I KOŠTANE MASE KOD ŽENA SA HIPERHOLESTEROLEMIJOM U POSTMENOPAUZNOM PERIODU ŽIVOTA

### LIPID PROFILE AND BONE MASS DENSITY CORRELATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

#### ABSTRACT

Osteoporosis and atherosclerosis are associated with increase in prevalence with age, as well as common risk factors such as dyslipidemia, oxidative stress, inflammation, diabetes mellitus and lifestyle.

Importance of lipids in the process of atherosclerosis is well known but the link of atherogenic lipid profile with the pathogenesis of osteoporosis is still a matter of debate. The aim of our study was to determine the correlation of lipid parameters and bone mineral density in postmenopausal women. We examined the 142 women, average age  $62.33 \pm 6.63$  years which were treated at the Institute of Niska Banja. The subjects were postmenopausal women and they had hypercholesterolemia determined based on biochemical parameters. Subjects were determined by their height, weight, waist circumference and percentage of fat, and triglycerides (TG), total cholesterol (TC), cholesterol in high density lipoprotein (HDL-C) cholesterol and low density lipoprotein (LDL-C). Bone mineral density (BMD) is determined by the lumbar spine densitometry brand "Lunar DPX". Statistical analysis was performed in SPSS package for statistical processing.

The results show that respondents with TC levels  $> 7.8$  mmol/l have less BMD than patients with TC  $< 7.8$  mmol/l, and women with established osteoporosis have higher values of TC than patients with osteopenia. Respondents with values of LDL-C  $> 4.9$  mmol/l have less BMD compared to respondents with LDL-C  $< 4.9$  mmol/l. With correlation analysis has been established that BMD was significantly associated only with the values of TG and HDL-C.

From results listing above arises the need of simultaneous consideration of osteoporosis and dyslipidaemia in the preventive and therapeutic terms as well in postmenopausal women with increased risk of atherosclerosis and necessary concomitant hyperlipoproteinemia treatment and prevention of osteoporosis.

**Keywords:** lipid profile, bone density, postmenopausal

#### UVOD

Na mogućnost da postoji suštinska povezanost između osteoporoze i ateroskleroze ukazuju neka novija istraživanja i zapažanja kako u sferi patogenetskih zbivanja i terapijskih intervencija mada još uvek postoji veliki broj dilema i otvorenih pitanja u pogledu njihovog preklapanja.

Postoji koncept da su kardiovaskularna oboljenja i osteoporoza povezane zajedničkim imeniteljem koji deluje paralelno na vaskularne i koštane ćelije. Najznačajniji od njih su lipidi serum-a koji pored utvrđene uloge u aterogenezi deluju u eksperimentalnim uslovima i na inhibiciju diferencijacije osteoblastne ćelijske linije, povećanje njihove

apoptoze i povećanje osteoklastne koštane resorpcije.<sup>1</sup>

Osteoporozu i aterosklerozu svakako povezuje porast prevalence sa godinama života. Podsticaj za dalja istraživanja predstavlja preplitanje tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika u obe bolesti kao što su dislipidemija, oksidativni stres, inflamacija, hiperhomocistinemija, diabetes mellitus i način života. Poznat je značaj lipida i lipidne oksidacije u procesu ateroskleroze, a nekoliko skorošnjih studija su imale za cilj da utvrde da li postoji asocijacija aterogenog lipidskog profila sa patogenezom osteoporoze.<sup>2</sup>

Do sada je jasno utvrđeno da stariji muškarci i žene sa hiperkifotičnim kosturom imaju

veću stopu mortaliteta, a vodeći uzrok smrti su komplikacije ateroskleroze.<sup>3</sup> S druge strane, utvrđeno je i da bolesnici sa vaskularnim kalcifikacijama često imaju nižu koštano gустину (MKG) i da postoji signifikantna korelacija skora aterosklerotskog plaka sa ukupnim holesterolom i nižim MKG.<sup>4</sup>

## CILJ

Cilj istraživanja bio je da se utvrdi da li se žene u postmenopauznom periodu života sa različitim stepenom redukcije koštane mase razlikuju i po lipidnim parametrima i da li kod ovih ispitanica postoji korelacija između lipidnih parametara u krvi i koštane gustine.

## ISPITANICE I METODE

U ispitivanje su uključene 142 žene, prosečne starosi  $62,33 \pm 6,63$  godina, koje su lečene u Institutu za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i kardiovaskularnih bolesti Niška Banja. Sve ispitanice bile su u postmenopauzalnom periodu i imale su hiperholesterolemiju utvrđenu na osnovu biohemijskih parametara. Svim ispitanicama su vršena antropometrijska merenja koja su obuhvatala merenje visine, težine i obima struka. Na osnovu vrednosti visine i težine ispitanika određivan je indeks telesne mase (ITM), a na osnovu ITM i modifikovane klasifikacije uhranjenosti Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) utvrđivano je prisustvo gojaznosti koja je definisana kao  $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$ .<sup>5</sup>

Procenat telesne masti određivan je impendansometrom marke Omron BF306. a obim struka određivan je merenjem u visini gornje spine iliace anterior, a vrednosti su procenjivane na osnovu kriterijuma SZO.<sup>6</sup>

Krv za određivanje biohemijskih parametara je uzimana ujutru nakon dvanaestotčasovnog gladovanja. Enzimatskim kolorimetriskim metodom su određivani trigliceridi (Tg), ukupni holesterol (Hol) i holesterol u lipoproteinu velike gustine (HDL-C) reagensima firme Randox, na analizatoru „Synchron CX5”, dok je holesterol u lipoproteinu niske gustine (LDL-C) određivan indirektnom metodom, računskim putem po Friedewaldovoj formuli.<sup>7</sup>

Mineralna koštana gустина određivana je na lumbalnoj kičmi ( $L_1-L_4$ ), pomoću denzitometra marke “Lunar DPX”, a rezultat je izražavan kao apsolutna vrednost ( $\text{g/cm}^2$ ) i T skor (odstupanje u SD od referentnih vrednosti za mladu zdravu populaciju).

Najpre je ispitivano postojanje korelacije lipidnih parametara u krvi i MKG kod svih ispitanica, a zatim je načinjena stratifikacija uzorka prema stepenu redukcije koštane mase na osnovu vrednosti T skora, kao i na osnovu nivoa pojedinih lipidnih parametara i odnosa.

Statistička analiza podataka urađena je u SPSS paketu za statističku obradu. Korišćena je aritmetička sredina, standardna devijacija, neuparen Studentov t test i Pearsonov test linearne korelaciјe.

## REZULTATI

Analizirajući koštano gустину kod 142 ispitanice, a na osnovi vrednosti T skora, utvrđeno je da 66,2% ispitanica ima osteopeniju, 25,35% osteoporozu, a 8,45% ispitanica normalnu koštano gустину. Ispitanice čija je koštana gустина klasifikovana kao osteopenična (T skor= $-1,89 \pm 0,51$ ; MKG= $0,99 \pm 0,08$ ) bile su prosečne starosti  $62,33 \pm 6,33$  godine, a na osnovu prosečnih vrednosti antropometrijskih parametara klasifikovane su u grupu predgojaznih sa ITM= $25,36 \pm 1,82 \text{ kg/m}^2$ . Sa druge strane gledano, prosečne vrednosti procenta masti u organizmu, kreću se u okvirima poželjnih vrednosti (poželjne vrednosti za starosnu grupu od 60. do 70. godina je 24-36%), a vrednost obima struka veća od 80, iako normalna po definiciji, ukazuje na povišen rizik za razvoj koronarne bolesti, baš kao i predgojazna kategorija uhranjenosti ispitanica (Tabela 1).

Tabela 1. Prosečne vrednosti godina starosti, koštane gустине i antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteopenijom

Karakteristike ispitanica	Xsr	SD
starost (godine)	62,33	6,63
MKG( $\text{g/cm}^2$ )	0,99	0,08
obim struka (cm)	81,84	6,25
procenat masti (%)	31,1	5,17
ITM ( $\text{kg/m}^2$ )	25,36	1,82

ITM- Indeks telesne mase; MKG – Mineralna koštana gустина

Lipidni profil ispitanica sa osteopenijom pokazuje visokorizične nivoe ukupnog holesterol-a, vrlo visokorizične vrednosti LDL i aterogenog indeksa, kao i granične vrednosti Tg i HDL-C (Tabela 2).

Tabela 2. Prosečne vrednosti lipidnih parametara i odnosa ispitanica sa osteopenijom

Lipidni parametri	Xsr	SD
Hol (mmol/l)	7,3	0,81
Tg (mmol/l)	2,11	0,63
HDL-C (mmol/l)	1,16	0,24
LDL-C (mmol/l)	5,18	0,89
LDL-C / HDL-C	4,78	1,79

Ispitanice čija je koštana gustina klasifikovana kao osteoporotična ( $T$  skor= $-3,02 \pm 0,43$ ; MKG= $0,83 \pm 0,06$ ) bile su prosečne starosti  $63,06 \pm 3,85$  godine, a na osnovu prosečnih vrednosti antropometrijskih parametara klasifikovane su u grupu predgojaznih sa  $ITM=27,37 \pm 1,89$   $\text{kg}/\text{m}^2$ . Prosečne vrednosti procenata masti u organizmu kreću se u okvirima poželjnih vrednosti za starosnu grupu od 60. do 70. godina, a ispitanice sa osteopenijom su imale prosečne vrednosti obima struka  $86,47 \pm 7$  odnosno manji od 88 cm ili normalan po definiciji. Obim struka veći od 88 cm imalo je 27,78% ispitanica što ukazuje na visok rizik za razvoj koronarne bolesti (Tabela 3).

*Tabela 3. Prosečne vrednosti godina starosti, koštane gustine i antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteoporozom*

Karakteristike ispitanica	Xsr	SD
starost (godine)	63,06	3,85
MKG( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	0,83	0,06
obim struka (cm)	86,47	7
procenat masti (%)	31,97	4,58
ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,37	1,89

ITM- Indeks telesne mase; MKG – Mineralna koštana gustina

Lipidni profil ispitanica sa osteoporozom pokazuje visokorizične nivoje ukupnog holesterola, vrlo visokorizične vrednosti LDL i aterogenog indeksa, kao i granično rizične vrednosti Tg i HDL-C za nastanak koronarne bolesti (Tabela 4).

*Tabela 4. Prosečne vrednosti lipidnih parametara i odnosa kod ispitanica sa osteoporozom*

lipidni parametri i odnosi	Xsr	SD
Hol (mmol/l)	7,74	0,92
Tg (mmol/l)	1,97	0,58
HDL-C (mmol/l)	1,2	0,16
LDL-C (mmol/l)	5,64	0,93
LDL-C/HDL-C	4,78	0,88

Nije bilo signifikantne razlike u prosečnoj starosti bolesnica sa osteopenijom i osteoporozom (Tabela 5).

*Tabela 5. Prosečne vrednosti godina starosti, koštane gustine, T skora i antropometrijskih parametara kod ispitanica sa osteopenijom i osteoporozom*

obeležje	Xsr ± SD		t	p
	osteopenija	osteoporoz		
starost (godine)	62,33 ± 6,63	63,06 ± 3,85	0,774	NS
MKG ( $\text{g}/\text{cm}^2$ )	0,99 ± 0,08	0,83 ± 0,06	11,954	<0,001
T skor	-1,89 ± 0,51	-3,06 ± 0,46	12,755	<0,001
obim struka (cm)	81,84 ± 6,25	86,47 ± 1,89	-3,473	0,001
procenat masti (%)	31,1 ± 5,17	31,97 ± 4,58	-0,941	NS
ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25,36 ± 1,82	27,37 ± 1,89	-5,48	<0,001

Između ispitanica sa osteopenijom i osteoporozom postojala je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima MKG i T skora ( $p<0,001$ ), a prosečne vrednosti obima struka

( $p=0,001$ ) i ITM ( $p<0,001$ ) su statistički značajno bile veće kod ispitanica sa osteoporozom (Tabela 5). Nivoi holesterola ( $p<0,05$ ) i LDL-C ( $p<0,05$ ) kod ispitanica sa osteoporozom bili su značajno viši u odnosu na ispitanice sa osteopenijom. Vrednosti aterogenog indeksa nisu se značajno razlikovale između bolesnica sa osteopenijom i osteoporozom (Tabela 6).

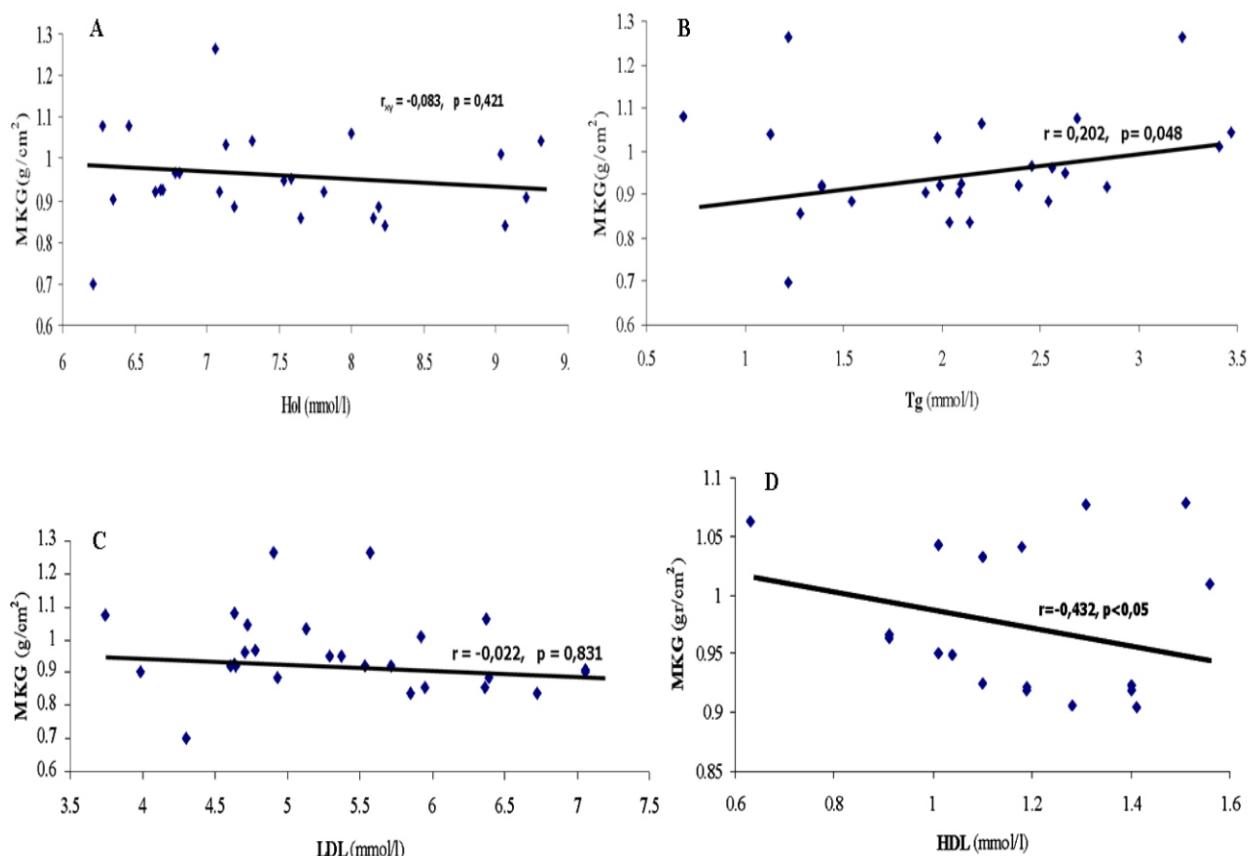
*Tabela 6. Prosečne vrednosti lipidnih parametara i aterogenog indeksa kod ispitanica sa osteopenijom i osteoporozom*

obeležje	Xsr ± SD		p
	osteopenija	osteoporoz	
Hol (mmol/l)	7,3 ± 0,81	7,74 ± 0,92	<0,05
Tg (mmol/l)	2,11 ± 0,63	1,97 ± 0,24	NS
HDL-C (mmol/l)	1,16 ± 0,24	1,2 ± 0,16	NS
LDL-C (mmol/l)	5,18 ± 0,89	5,64 ± 0,93	0,05
LDL-C/HDL-C	4,78 ± 1,79	4,84 ± 0,85	NS

Između posečnih vrednosti MKG i holesterola postojala je neznatna negativna korelacija, koja nije bila signifikantna ( $r = -0,083$ ; NS) (Grafikon 1A). Analizom nivoa ukupnog holesterola vrlo visokog rizika u odnosu na one sa nivoima visokog rizika, utvrdili smo da je prosečna vrednost MKG ( $MKG=0,94 \pm 0,88 \text{ g}/\text{cm}^2$ ;  $T$  skor= $-2,14 \pm 0,89$ ) kod ispitanica koje imaju vrednosti ukupnog holesterola višu od 7,8 mmol/l (Hol= $8,51 \pm 0,59$  mmol/l) manja u odnosu na MKG kod ispitanica ( $MKG=0,96 \pm 0,11 \text{ g}/\text{cm}^2$ ;  $T$  skor = $-1,98 \pm 0,93$ ) sa nivoima holesterola manjim od 7,8 mmol/l (Hol= $6,92 \pm 0,97$  mmol/l). Ova razlika nije pokazala statistički značaj.

Postojala je signifikantna pozitivna povezanost između prosečnih vrednosti MKG i Tg ( $r=0,202$ ,  $p<0,05$ ). Kriva regresije pokazuje ujednačen tok sa nešto većim rasipanjem pojedinačnih merenja oko regresione krive, što pokazuje vrednost koeficijenta determinacije ( $r^2=0,041$ ), odnosno 4,1% ukupnog varijabiliteta MKG kod ispitanica se objašnjava promenama

nivoa Tg, tj. varijabilitetom nezavisno promenljive (Grafikon 1B). Analizom nivoa Tg visokog rizika u odnosu na one sa granično rizičnim nivoima utvrdili



**Grafikon 1.** Koefficijent linearne korelacije vrednosti koštane gustine i lipidnih parametara

smo da je prosečna vrednost MKG (MKG =  $0,99 \pm 0,1$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-1,72 \pm 0,82$ ) kod ispitanica koje imaju vrednosti Tg više od 2,3 mmol/l (Tg =  $2,78 \pm 0,35$  mmol/l) veća u odnosu na MKG kod ispitanica (MKG =  $0,94 \pm 0,11$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-2,12 \pm 0,96$ ) sa nivoima Tg manjim od 2,3 mmol/l (Tg =  $1,74 \pm 0,39$  mmol/l). Ova razlika je pokazala statistički značaj ( $p < 0,0001$ ).

Utvrđena je neznatna negativna korelacija između početnih vrednosti MKG i LDL statinske grupe koja nije bila signifikantna ( $r = -0,022$ , NS) (Grafikon 1C). Analizom nivoa LDL-C vrlo visokog rizika u odnosu na nivoe visokog rizika utvrdili smo da je prosečna vrednost MKG (MKG =  $0,96 \pm 0,11$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-2 \pm 0,89$ ) kod ispitanica koje imaju vrednosti LDL-C > 4,9 mmol/l manja u odnosu na MKG kod ispitanica (MKG =  $0,96 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-1,99 \pm 0,94$ ) sa LDL-C < 4,9 mmol/l. Ova razlika nije pokazala statistički značaj.

Značajna negativna korelacija je ustavljena između vrednosti MKG i HDL-C ( $r = -0,432$ ,  $p < 0,05$ ) (Grafikon 1D). Analizom graničnih i poželjnih nivoa HDL-C u odnosu na nivoe visokog rizika za koronarnu bolest srca, utvrdili smo da je prosečna vrednost MKG (MKG =  $0,93 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-2,24 \pm 0,67$ ) kod ispitanica sa vrednostima HDL-C > 1 mmol/l manja u odnosu na MKG kod

ispitanica (MKG =  $1,08 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup>; T skor =  $-1,01 \pm 0,98$ ) sa HDL-C < 1 mmol/l. Ova razlika je pokazala visoku statističku značajnost ( $p < 0,0001$ ).

## DISKUSIJA

Evidentna učestalost i udruženost osteoporoze i ateroskleroze, podstakla je istraživanja koja pokušavaju da objasne njihovu korelaciju i eventualni zajednički patofiziološki mehanizam.

Mnoge studije pokazuju konfliktne rezultate po pitanju veze između ukupnog holesterola i koštane gustine. COPW studija je pokazala da su ispitanice sa ukupnim holesterolom većim od 5,2 mmol/l, što predstavlja prekidnu liniju za povećanje rizika od koronarne bolesti, imale značajno višu koštanu gustinu od ispitanica sa normalnim nivoima ukupnog holesterola.<sup>8</sup>

U studiji nazvoj „lipidni profil i koštani paradoks“ ispitivan je odnos između serumskih lipida, dijetarnih saturisanih masti, koštane gustine na različitim mestima skeleta. Serumski Tg su pozitivno korelirali sa femoralnom, a ukupni holesterol sa ukupnom koštanom gustom.<sup>9</sup>

U studiji sa gojaznim ženama u ranoj menopauzi ukazano je da aterogeni lipidni profil, može biti udružen sa niskom gustom kostiju. Podaci ove

studije ukazuju da hiperlipidemična grupa ispitanica ima smanjenje koštane gustine za 10% u odnosu na normolipidemične ispitanice, kao i da 81% žena sa hiperlipidemijom ima osteopeniju.<sup>10</sup>

Naši rezultati pokazuju da ispitanice sa osteoporozom imaju za 8,16% više nivoe LDL-C u odnosu na ispitanice sa osteopenijom, a ukupni holesterol je imao negativnu povezanost sa MKG ( $r_{xy} = -0,083$ ;  $p>0,05$ ), koja nije pokazala statističku značajnost. Slična povezanost je dobijena i za vrednosti LDL-C ( $r_{xy} = -0,022$ ;  $p>0,05$ ). Poput naših rezultata, Yamaguchi i grupa autora<sup>11</sup> utvrdila je inverznu povezanost lumbalne i radijske koštane gustine sa LDL-C, a Poli i saradnici su pokazali inverznu povezanost LDL-C samo sa lumbalnom MKG.<sup>12</sup>

Uticaj hiperlipidemije je izgleda veći na lumbalnoj kičmi nego na proksimalnom femuru, a objavljena je i veća prevalenca lumbalne osteopenije i osteoporoze kod žena sa dijabetom tip 2 i hiperholesterolemijom, koje imaju vrednosti ukupnog holesterola veće od 5,7 mmol/l, poređujući sa normolipidemiskim ispitanicama. U skladu sa ovim podacima, u našoj studiji su ispitanice sa nivoima Hol>7,8mmol/l (prekidna tačka između vrlo visokog i visokog rizika za koronarnu bolest) imale manju MKG od ispitanica sa Hol<7,8 mmol/l, a ispitanice sa utvrđenom osteoporozom imale su značajno više vrednosti ukupnog holesterola od ispitanica sa osteopenijom.

Longitudinalne opservacije su pokazale najveće smanjenje lumbalne koštane gustine kod onih ispitanica koje su imale najveći porast holesterola, što se slaže sa nalazima naše studije. Adami i saradnici<sup>13</sup> su kod žena starosti od 68 do 75 godina utvrdili pozitivnu udruženost holesterola, triglicerida i LDL-C sa MKG glave femura, dok Samelson i autori<sup>2</sup> nisu pronašli jaku korelaciju između nivoa holesterola i koštane gustine.

Hertfordshirska studija,<sup>14</sup> pokazuje da koštana gustina korelira sa Tg, HDL-C i HDL/LDL odnosom, ali ne i sa holesterolom i LDL-C. Rezultati našeg ispitivanja, slično studiji Dennisona i autora, pokazuju da je koštana gustina pozitivno povezana sa nivoima triglicerida, a da korelira u negativnom maniru sa HDL-C. U našem ispitivanju je postojala značajna pozitivna korelacija između Tg i MKG. Analizom nivoa Tg visokog rizika u odnosu na one sa granično rizičnim nivoima utvrdili smo da je prosečna vrednost MKG kod ispitanica koje imaju vrednosti Tg>2,3 mmol/l značajno veća u odnosu na MKG kod ispitanica sa nivoima Tg<2,3 mmol/l.

Sa druge strane gledano, rezultati brojnih studija pokazuju konfliktnе podatke vezane za

udruženost koštane gustine i HDL holesterola. Adami i saradnici<sup>13</sup> su utvrdili pozitivnu korelaciju koštane gustine sa svim lipidnim parametrima, osim sa HDL-C čija je korelacija bila negativna. D' Amelio i saradnici<sup>15</sup> su objavili slične podatke, dok Yamaguchi i saradnici<sup>11</sup> opisuju pozitivan odnos HDL-C i MKG, a Poli<sup>12</sup> sa svojim timom kolega ukazuju izostanak bilo kakve korelaciјe.

U našem ispitivanju je postojala značajna negativna korelacija između MKG i HDL-C, a analizom graničnih i poželjnih nivoa HDL-C u odnosu na nivo visokog rizika za koronarnu bolest srca, utvrdili smo da je prosečna vrednost MKG kod ispitanica sa vrednostima HDL-C>1mmol/l manja u odnosu na MKG kod ispitanica sa HDL-C<1 mmol/l. Moguće objašnjenje za ovako konfliktnе rezultate, ako izuzmemmo genetske razlike, je značaj estrogenih koncentracija kod ispitanica, odnosno varijabilnost vremena od menopauze u ispitivanim grupama. Kod žena masno tkivo služi kao izvor postmenopauznog estrogena, odnosno predstavlja mesto konverzije testosterona u estrogen. Uticaj niskokalorične dijete, koja dovodi do redukcije telesne težine, može kod žena da se ispolji smanjenjem triglicerida i LDL holesterola, ali su ovi efekti balansirani smanjenjem estrogena, uključujući povećanje LDL holesterola ili smanjenje protektivne frakcije HDL holesterola i porast nivoa Tg.<sup>13</sup>

## ZAKLJUČAK

Rezultati sprovedenog ispitivanja posmatrani u celini potvrdili su povezanost između mineralne koštane gustine postmenopauznih žena i aterogenih lipoproteina. Iz navedenog, proizilazi potreba da se oba poremećaja u preventivnom i terapijskom smislu istovremeno sagledavaju. Postmenopauznim ženama sa povećanim rizikom od ateroskleroze zbog lipidnog poremećaja neophodna je istovremena terapija hiperlipoproteinemije i prevencija osteoporoze, u toliko pre što je veza između lipidnog profila i koštane gustine izraženija kod ispitanica sa osteoporozom nego kod ispitanica sa osteopenijom. U ovoj konstelaciji hiperlipoproteinemija bi se mogla smatrati prediktivnim faktorom i povodom za pravovremenu prevenciju osteoporoze. Postmenopauznim ženama sa smanjenom MKG, neophodan je i istovremeni tretman hiperlipoproteinemije sa ciljem prevencije ateroskleroze jer je osteoporoza relativno kasna posledica poremećaja koštanog metabolizma uzrokovanog deficitom estrogena, a hiperlipoproteinemija rani uzrok pojave ateroskleroze.

## LITERATURA

1. Parhami F. Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: could hyperlipidemia be a risk factor? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 68(6):373-378.
2. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham osteoporosis study. *Bone.* 2004; 34(3):557-561.
3. Dimić A, Janković D. Osteoporoz i dislipidemija. Urednik Savić T. Medicinski fakultet, Niš 2004. p. 305-308.
4. Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, et al: Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997; 28:1730-1732.
5. Willett K, Jiang R, Lenart E, Spiegelman D, Willett W. Comparison of Bioelectrical Impedance and BMI in Predicting Obesity-Related Medical Conditions. *Obesity.* 2006; 14: 480-490.
6. WHO Study Group on assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva: WHO Technical Report Series, 1994: 1-129.
7. Corsini A, Raiter MI, Soma MR, et al. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Cardiol* 1995; 76:21A-28A.
8. Alagliakisham K, Meren LE, Tsuyki RT et al.: Cholesterol and Osteoporosis in postmenopausal women: The Pilot Study. *JAGS* 2003;51(10):1510-11.
9. Brownbill RA i Illich JZ.. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health,* 2006;15(3):261-270.
10. Orozco P.: Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1105-12.
11. Yamaguchi T, Sugimato T, Zano S, Yamaguchi M, Soma H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49(2):211-7.
12. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(5):922-6.
13. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship Between Lipids and Bone Mass in 2 Cohorts of Healthy Women and Men. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74(2):136-42.
14. Deminster EM, Syddall HE, Sayer AA, et al.: Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *Q J Med* 2007;100:297-303.
15. D'Amelio P, Pescarmona GP, Gariboldi A, Isaia GC. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminary study. *Menopause* 2001; 8(6):429-32.



Anna Kotulska  
Eugene Joseph Kucharz

Department of Internal Medicine and  
Rheumatology,  
Medical University of Silesia,  
Katowice, Poland

Rad poslat: septembra 2009  
Revizija urađena: oktobra 2009  
Rad prihvaćen: oktobra 2009

## AN INCREASED SERUM ENDOSTATIN LEVEL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY

### AN INCREASED SERUM ENDOSTATIN LEVEL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY

#### ABSTRACT

Serum level of angiogenesis inhibitor, endostatin was determined in 15 female patients with systemic lupus erythematosus and 15 age-matched female healthy individuals. An increase in serum endostatin level was found in the patients and was correlating with clinical activity of the disease. The obtained results suggest relationship between immuno-inflammatory disturbances and regulation of angiogenesis in patients with systemic lupus erythematosus.

**Key words:** endostatin, systemic lupus erythematosus, angiogenesis inhibitor

#### INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease of unknown cause. The disease is characterized by several immune disturbances especially production of autoantibodies against nuclear and other cellular antigens. Clinical manifestation of the disease are characterized by a variety of systemic and organ symptoms and signs, including fever, rash, hair loss, pleuritis, pericarditis, anemia, leucopenia, and involvement of the kidneys, vessels, heart and central nervous system<sup>1</sup>. Immuno-inflammatory process that occurs in patients with systemic lupus erythematosus may be related to regulation of angiogenesis. Angiogenesis is a process of new vessel formation from already existing vascular bed. Angiogenesis in this way differs from vasculogenesis that is the process of new blood vessel formation during embryonic development. Angiogenesis plays important role in physiological and pathological phenomena, including wound healing, tumor growth and metastases formation<sup>2</sup>. Angiogenesis is a very complex phenomenon. It is regulated by a number of factors that exert either proangiogenic or antiangiogenic activity. Some of these factors are released by proteolysis as fragments of macromolecules. One of the antiangiogenic substances is endostatin.

Endostatin is a derivate of type XVIII collagen<sup>3</sup>. Type XVIII collagen is a non-fibrillar proteoglycan collagen from the subgroup of multiplexins (multiple triple-helix domains with interruptions). It consists of 10 collagenous repeats with 9 non-collagenous interruptions. Endostatin is released from C-terminal region of type XVIII collagen. It is cleavage with proteases, cathepsin L or elastase. Endostatin was found to be a potent inhibitor of angiogenesis<sup>4,5</sup>. It inhibits the endothelial cell proliferation and migration, the key features of new vessel formation. Recently, other functions of endostatin were described, including apoptosis induction<sup>6</sup>.

Only a few reports have been published on angiogenesis regulation in patients with systemic connective tissue disorders. Changes in endostatin level were found in patients with rheumatoid arthritis<sup>7</sup>, systemic sclerosis<sup>8</sup>. We have recently shown changes in serum endostatin level on patients with Wegener's granulomatosis (unpublished data). Robak et al.<sup>9</sup> have shown that number of cytokines was increased in serum of patients with systemic lupus erythematosus but they did not revealed alterations in serum endostatin level. The present study was undertaken to determine serum endostatin level in patients with systemic lupus erythematosus and to evaluate potential changes in endostatin level with the clinical activity of the disease.

## Patients and methods

Fifteen female patients aged 20-42 with definite systemic lupus erythematosus were investigated. Diagnosis of the disease was based on the American Rheumatism Association criteria<sup>10</sup>. Patients with overlap syndromes or other concomitant diseases as well as those with detectable infections were excluded from the study. Control values were obtained from 15 age-matched healthy women.

Serum endostatin level was determined with competitive enzyme immunoassay using the commercially available kit (Cytimmune Sciences Inc., College Park, Maryland, USA). There was no cross-reactivity with heat inactivated endostatin or human angiostatin.

Disease activity was measured with SLEDAI disease activity index<sup>11</sup>. Patients with the activity score lower than 10 were considered as those with a low-active disease.

Statistical analysis was done with Student's "t" test and correlation coefficient was calculated.

## Results and discussion

Serum endostatin level was found to be enhanced in all patients with systemic lupus erythematosus, and endostatin levels were higher in the patients with active disease (Table 1). There was a significant correlation between serum endostatin and disease activity measured with SLEDAI. The correlation coefficients are presented in Table 2.

The obtained results are different from those of Robak et al. [9]. The main reason of the difference

seems to be including in the study of Robak et al. [9] both active and remission cases of systemic lupus erythematosus. Our study indicates that patients with inactive forms of the disease have almost unchanged serum endostatin level, and calculation of the mean level of this protein for the whole group of the patients may produce different results from our study.

The mechanism of an increase in serum endostatin level in patients with systemic lupus erythematosus remains unclear. Secretion of endostatin as a cleavage product of collagen is related to various inflammatory and hormonal factors<sup>12,13</sup>. It is possible that endostatin is secreted in response to inflammatory cytokines and this suggestion is concomitant with observation that enhanced endostatin level is found in patients with active disease only. It is also possible that endostatin is secreted as regulatory mechanism limiting the angiogenesis stimulated by inflammation. Similar mechanism was suggested to be involved in endostatin secretion after anti-inflammatory treatment in patients with rheumatoid arthritis<sup>7</sup>. Cellular mechanisms including activation of lymphocytes are also possible to be involved in the development of the observed phenomena<sup>14</sup>.

Up to now there is no rationality to suggest determination of endostatin in clinical practice in diagnostics or monitoring of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. The observed phenomenon seems to be interesting for further studies.

Table 1. Serum endostatin level in patients with systemic lupus erythematosus and controls (mean ± standard deviation)

Investigated group	Endostatin [ng/ml]
A. Controls	10.3 ± 3.1
B. All systemic lupus erythematosus	19.9 ± 10.9
C. High activity systemic lupus erythematosus	27.9 ± 8.4
D. Low activity systemic lupus erythematosus	10.7 ± 3.1

### Statistical significance of the difference

A-B p<0.0231	A-D non-significant
A-C p<0.0002	C-D p<0.0031

Table 2. Correlation between serum endostatin level and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus

Investigated group	Correlation coefficient
B. All systemic lupus erythematosus	0.792464
C. High activity systemic lupus erythematosus	0.749340
D. Low activity systemic lupus erythematosus	0.37410

## LITERATURA

1. Cervera R., Espinosa G, D'Cruz D. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. [in:] EULAR Compendium on rheumatic diseases, Bijlsma FWJ, (ed.), EULAR, London 2009, p. 257-268.
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674.
3. O'Reilly M.S, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane W.S, Flynn E, Birkhead J.R, Olsen B.R, Folkman J: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88: 277-285.
4. Kucharz E.J, Kotulska A: Pathophysiological role of endostatin in non-malignant disorders. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2006; 115: 507-511 (in Polish).
5. Kucharz E.J Endostatin, a natural inhibitor of angiogenesis: structure, biological function, and potential clinical application. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2003, suppl. 54, p. 36.
6. Suhr F, Brixius K, Bloch W: Angiogenic and vascular modulation by extracellular matrix cleavage products. *Curr. Pharm. Des.*, 2009; 15: 389-410.
7. Kucharz E.J, Gozdzik J, Kopec M, Kotulska A, Lewicki M, Pieczyrak R, Widuchowska M, Zakliczynska H, Szarzynska-Ruda M, Zycinska-Debska E: A single infusion of infliximab increases the serum endostatin level in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003; 21: 273-274.
8. Hebbel M, Peyrat J. P, Hornez L, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B: Increased concentration of circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2000; 43: 889-893.
9. Robak E., Wozniacka A., Sysa-Jedrzejowska A., Stepien H., Robak T: Circulating angiogenesis inhibitor endostatin and positive endothelial growth regulators in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 348-355.
10. Tan E.M, Cohen A.S, Fries J, Masi A.T, McShane D.J, Rothfield N.F, Schaller J.G, Talal N, Winchester R.J: The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum*, 1982; 25: 1271-1277.
11. Bombardier C, Gladman D.D, Urowitz M.B, Caron D, Chang C.H: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 630-640.
12. Kucharz E.J: The collagens: biochemistry and pathophysiology. Springer Verlag, Berlin-New York 1992.
13. Kucharz E.J., Kotulska A., Kopec M., Stawiarska-Pieta B., Pieczyrak R.: Serum level of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism. *Wien. Klin. Wschr.* 2003; 115: 179-181.
14. Kaplan M.J.: Premature vascular damage in systemic lupus erythematosus: an imbalance of damage and repair? *Transl. Res.*, 2009; 154: 61-69.





Petar Svorcan, Srđan Marković,  
Daniela Bojić, Jelena Đorđević,  
Dušica Vrinić, Slobodan Kažić,  
Branka Dapč  
KBC "Zvezdara" Beograd  
Kliničko odeljenje za  
gastroenterologiju i hepatologiju  
Rad poslat: oktobra 2009  
Revizija urađena: novembra 2009  
Rad prihvaćen: novembra 2009

## KLINIČKE I PATOFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE AUTOIMUNOG PANKREATITISA

### CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF AUTOIMMUNE PANCREATITIS

#### ABSTRACT

Autoimmune pancreatitis is a multisystemic disease, known as IgG4 sclerosing disease. Response to corticosteroid therapy is one of the main characteristics of this disease.

This article reviews recent data about diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Clinical, pathophysiological, histopathology, serological characteristics of AIP and the association with malignant diseases will be considered.

**Keywords:** autoimmune pancreatitis, IgG4, corticosteroid therapy

**Autoimuni pankreatitis (AIP)** definiše se kao inflamatorno oboljenje pankreasa nepoznate etiologije, koje se histološki karakteriše IgG4 pozitivnim limfocitno-plazmocitnim infiltratom uz povišen nivo IgG4 antitela u serumu i obično dobrom kliničkim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju.<sup>1</sup> Iako je u literaturi opisan pre oko 40 godina, (Sarles i saradnici), u poslednjih deset godina je kao klinički entitet bolje definisan od strane Japanskih autora,<sup>2</sup> i tek u poslednjih nekoliko godina je u centru pažnje pankreatologa drugih regiona uključujući Severnu Ameriku<sup>3</sup> i Evropu<sup>4</sup>, što ukazuje na globalnu bolest, ali bez predilekcije javljanja u određenom regionu. Porast prevalence AIP u poslednjih par godina je posledica kako kliničke svesti o ovom entitetu, tako i preciznije dijagnostike.

AIP se, češće, javlja kod sredovečnih i starijih muškaraca (85% obolelih su muškarci, obično stariji od 50 godina).<sup>5</sup> Opstruktivna žutica je obično prvi simptom u više od 70% pacijenata i obično je povezana sa nespecifičnim abdominalnim bolom i gubitkom u težini.<sup>6</sup> Žutica se javlja zbog pritiska na intrapancreasni segment glavnog žučnog voda, bilo pankreasnih fokalnih masa ili difuznog uvećanja pankreasa („sausage pancreas“). Diferencijalno dijagnostički, na prvom mestu, treba uzeti u razmatranje malignitet pankreato-bilijarnog trakta.<sup>7</sup> Druge kliničke odlike uključuju gornje dispeptične tegobe, dijareju ili/i steatoreju koje karakterišu i insuficijenciju egzokrinog pankreasa i skorašnji početak

dijabetes melitus-a kod oko 50% pacijenata.<sup>8</sup> Klinička prezentacija sa slikom akutnog pankreatitisa i formiranjem pseudocisti je netipična, ali se može javiti.<sup>9</sup>

Kod 45-80 % pacijenata sa AIP se mogu javiti ekstrapankreasne manifestacije bolesti.<sup>10</sup> Njihova pojava se vezuje za inicijalnu prezentaciju bolesti. Najčešća ekstrapankreasna manifestacija je vezana za bilijarni trakt sa hilarnim i intrahepatičnim bilijarnim strikturama, koja se javlja u 20-70% slučajeva AIP.<sup>11</sup> Nalaz holangiografije može biti kao u primarnom sklerozirajućem holangitisu. Od skora se ovaj tip holangitisa klasifikuje kao IgG4-udruženi holangitis.<sup>12</sup> Druge ekstrapankreasne manifestacije unutar gastrointestinalnog sistema uključuju holecistitis, parenhimsku bolest jetre (IgG4 hepatopatija), ulceracije želuca, gastritis kao i afekcija Vaterove papile. Limfocitno-plazmocitni infiltrati u sluznici kolona se mogu javiti i najčešće su povezani sa inflamatornim bolestima creva (30%).<sup>13</sup> Ekstragastrointestinalne manifestacije AIP mogu biti abnormalnosti bubrega uključujući infiltrate, pseudotumor i tubulointersticijalni nefritis. Sekundarni Sjogren-ov sindrom može se javiti su sklopu AIP (afekcija pljuvačne i suzne žlezde), sa incidencijom od 5-39%.<sup>14</sup> Plućne manifestacije uključuju hilarnu limfadenopatiju i intersticijsku pneumoniju. Utvrđena je povezanost AIP sa retroperitonealnom fibrozom npr. 12.5% slučajeva u većoj seriji (Hamano i sar.), hipofizom (IgG4 hipofizitis), aortitisom i prostatitisom. Obzirom na brojne ekstrapankreasne

manifestacije u sklopu AIP i pojavu IgG 4+ limfocitno-plazmocitnih infiltrata u aficiranim organima, ukazuje da je AIP sistemska bolest ili deo iste.<sup>15</sup> Mnogi autori smatraju da je naziv AIP neadekvatan jer ne reflektuje multisistemski karakter, i predlažu adekvatniji termin npr. IgG4 sklerozirajuća bolest („IgG4 sclerosing disease“).<sup>16</sup>

Kliničke i radiološke karakteristike AIP, slične su karakteristikama karcinoma pankreasa. U velikoj hirurškoj studiji 2.5% pacijenata kod kojih je rađena Whipple-ova resekcija zbog dijagnostikovanog karcinoma pankreasa imalo je AIP. U retrospektivnoj studiji holandskih autora, kod 8 % pacijenata kojima su rađene resekcije jetre zbog holangiokarcinoma hilarne lokalizacije, su potvrđeni limfocitno-plazmocitni infiltrati koji se sreću kod IgG4 holangitisa koji je blisko povezan sa AIP<sup>17</sup>. IgG4 udružen holangitis pogrešno se može dijagnostikovati kao primarni sklerozirajući holangitis (PSC), obzirom da pacijenti sa PSC mogu imati povišen nivo cirkulišućih IgG4 antitela. Ova činjenica ukazuje na preklapanje ova dva entiteta.<sup>18</sup> AIP može progredirati u atrofični hronični kalcifikujući pankreatitis sa endokrinom i egzokrinom insuficijencijom. Ova progresija se može dogoditi unutar šest meseci nakon akutne prezentacije. Nalaz povišenog titra IgG4 antitela se može javiti u oko 15 % pacijenata sa hroničnim pankreatitism nejasne etiologije.<sup>19</sup> Ova činjenica sugerira da se hronični pankreatitis u sklopu AIP može javiti bez prethodne manifestacije akutnih ili subakutnih simptomatskih faza. U studijama iz Koreje, Japana i Italije, AIP se smatra uzrokom hroničnog pankreatitisa u 4.6-6%.<sup>20</sup>

## SEROLOGIJA, PATOFIZIOLOGIJA I PATHOHISTOLOGIJA

Jednostavan, reproducibilan, i veoma senzitivan i specifičan serološki test je poželjan u postavljanju dijagnoze mnogih bolesti. Autoantitela koja su detektovana u krvi pacijenata sa AIP su brojna, uključujući anti-nuklearna antitela (ANA), reumatoidni faktor (RF), anti-karbo anhidraza tip II i anti-laktoferin antitela. 20 do 35% slučajeva AIP imaju pozitivna ANA i RF.<sup>8</sup> Testiranje antitela na laktoferin i anti-karbo anhidrazu tip II nije dostupno za mnoge Centre, te se njihova prisutnost ne može precizno odrediti. Povišen titar anti-karbo anhidraza antitela mogu naći i u drugim formama pankreatitisa. Smatra se da su češće prisutna u japanskoj populaciji.<sup>21</sup>

Povišen nivo cirkulišućih antitela IgG klase postoji kod 37 do 76 % pacijenata sa AIP, ali je nalaz nedovoljno specifičan.<sup>20</sup> Povišen nivo cirkulišućih IgG4 antitela, predstavlja precizniju, a samim tim i kompletnejšu serološku analizu. Dijagnoza AIP se

postavlja na osnovu kliničkih, radioloških, patoloških i seroloških karakteristika. Ove karakteristike su objedinjene u veći broj dijagnostičkih kriterijuma od strane Japan Pancreas Society, the Asian Medical Centre in Korea i Mayo Clinic (HiSORT kriterijumi).<sup>3</sup> Ovi kriterijumi za dijagnozu AIP se razlikuju u važnosti ekstrapankreasnih manifestacija bolesti, neophodnosti patohistološkog nalaza pankreasa, mada sve pridaju značaj povišenom titru IgG4 cirkulišućih antitela, što predstavlja deo dijagnostičkog algoritma.

U studiji Hamano i sar. povišen nivo IgG4 antitela predstavlja visoko senzitivan i specifičan za AIP (preko 95%).<sup>22</sup> U drugim studijama specifičnost i senzitivnost ovog serološkog markera varira od 68 do 82%. Povišen nivo ovih antitela se javlja i u PSC, ali u manjem procentu 9-36% i posledica je verovatno preklapajućih patogenetskih tj. autoimunih mehanizama obe bolesti.<sup>18</sup> U kliničkoj praksi, jedno od važnijih pitanja je diferencijalna dijagnoza u odnosu na karcinom pankreasa. Povišen nivo cirkulišućih IgG4 antitela (veći od 140mg/dl) može se naći i u 10% non-AIP bolesti pankreasa, uključujući i karcinom pankreasa. Potrebno je razmotriti i ostale činjenice, nalaze ostalih dijagnostičkih pretraga i anamnestičke podatke, pre nego se nalaz proglaši lažno pozitivnim. U jednoj studiji je 1% pacijenata sa karcinomom pankreasa imalo serumski nivo IgG4 veći od 280mg/dl, u poređenju sa 53% pacijenata sa AIP, što ukazuje da je dvostruko povišen nivo ovih antitela od značaja za dijagnozu.<sup>23</sup>

Nivo serumskog IgG4 antitela nije statičan, već je promenljiv i obično prati inflamatornu aktivnost bolesti. Povišen nivo IgG4 je u jednoj studiji pri prvoj prezentaciji bio u 64%, pri ponovljenom testiranju, broj pozitivnih je bio 82%.<sup>7</sup> Nivo antitela se može normalizovati spontano ili kao odgovor na terapiju, mada i u dugotrajnoj bolesti nalaz može biti i uredan. Nije dovoljno pouzdano započeti terapiju kortikosteroidima na osnovu pozitivnog nalaza IgG4 antitela, potrebna su dalja klinička ispitivanja. Zna se da nizak nivo ovih antitela ukazuje na manju verovatnoću relapsa bolesti nakon kortikosteroidne terapije, isto tako se na osnovu ovakvog nalaza može i prekinuti kortikosteroidna terapija.<sup>19</sup> Signifikantno povišen nivo IgG4 antitela može biti povezan sa pojmom ekstrapankreatičnih manifestacija AIP. U skorašnjoj studiji (Kamisawa i saradnici), 18 od 23 pacijenata sa AIP koji su imali nalaz IgG4 veći od 220mg/dl imalo je ekstrapankreasne manifestacije bolesti (predominantno zahvaćen bilijarni trakt). Nivo IgG4 manji od 220mg/dl imalo je 17 pacijenata, od kojih je samo 4 imalo ekstrapankreasne manifestacije AIP.<sup>24</sup>

Uprkos kliničkom značaju IgG4 antitela u postavljanju dijagnoze AIP, egzaktna uloga u

patogenezi ove bolesti nije dovoljno razjašnjena. Slični patogenetski mehanizam u smislu aktivacije T limfocita imaju alergijske bolesti kao što je alergijska astma, atopijski dermatitis, ukazujući da alergijska reakcija može imati važnu ulogu u razvoju AIP. Postoje mišljenja da IgG4 antitela nemaju patogenetsku ulogu, već su samo propratna pojava odgovora na hroničnu izloženost mikrobnim ili non-mikrobnim antigenima.<sup>25</sup> Regрутovanje IgG4 B limfocita sa posledičnim održavanjem nivoa ovih antitela u serumu, može biti rezultat ekscesivne produkcije antiinflamatornih citokina TGF i IL10 usled hronične inflamacije.<sup>25</sup> Ovo može objasniti pad nivoa serumskog IgG4 u udsustvu inflamacije, bilo spontanom ili pod dejstvom kortikosteroidne terapije.

Pacijenti sa AIP mogu razviti kalkulozu pankreatičnog kanala nakon ponovljenih ataka. Ovo dalje znači da može postojati progresija AIP u hronični pankreatitis. Serumska koncentracija IgG4 je razmatrana u smislu serološkog markera kod hroničnog ili uznapredovalog stadijuma, zato što više od 60% pacijenata sa AIP održavaju visoke koncentracije IgG4 i nakon nestanka kliničkih simptoma.<sup>22</sup> Ovo je proučavano u jednoj studiji, pacijentima sa hroničnim pankreatitisom je meren nivo IgG4 u serumu. Primećene su visoke koncentracije ovog serološkog markera kod 13 od 175 pacijenata. Od ovih 13 pacijenata 3 su prvobitno bili dijagnostikovani kao karcinomi pankreasa, jedan sa atakom akutnog pankreatitisa. Preostalih 9 pacijenata je imalo tipičan klinički nalaz za hronični pankreatitis uključujući pankreatične kalkuluse i/ili irregularnu dilataciju glavnog pankreasnog kanala (GPK).<sup>26</sup> Ovo ukazuje da uznapredovali stadijum AIP može rezultovati hroničnim pankreatitisom, mada nije pravilo da svaki AIP predstavlja ranu fazu hroničnog pankreatitisa. Prethodne studije su ukazale na povišen nivo serum IgG4 kod oko 12% pacijenata sa hroničnim pankreatitisom.<sup>27</sup>

Različiti serološki i genetički markeri su bili povezivani sa relapsom AIP. U jednoj studiji su se kao korisni markeri u praćenju AIP pokazali IgG4 antitela i imuni kompleks (IC) određivan metodom sa monoklonalnim reumatoidnim faktorom (IC-mRF). Ova dva serološka markera mogu ukazati na relaps i na aktivnost bolesti. Proučavana je njihova efikasnost u predikciji relapsa upoređivanjem nivoa ovih markera između grupe relapsera i pacijenata u remisiji. Zaključeno je da je IC-mRF signifikantno viši u grupi relapsera. Sa „cutoff“ vrednošću od 10 µg/dl, IC-mRF ima dobru senzitivnost (61,9%) i specifičnost (70%) u predikciji relapsa. Verovatnoća relapsa je 60% kada je IC-mRF veće od 10 µg/dl, i 30% kada je vrednost manja od 10 µg/dl.<sup>26</sup>

Komponente komplementa C3 i C4 su korisni markeri u praćenju aktivnosti bolesti i oštećenja tkiva. Smanjenje nivoa C3 i C4 se javlja u 35% odnosno 37% pacijenata sa AIP. To ukazuje da aktivacija sistema komplementa može imati ulogu u patogenezi AIP. Japanski autori su vršili poređenje nivoa C3 i C4 u serumu pacijenata sa visokim serumskim i sa normalnim IC. C4 je bio statistički značajno niži dok je C3 na granici statističke značajnosti takođe bio niži u grupi pacijenata sa visokom koncentracijom IC u poređenju sa pacijentima sa koncentracijom IC u referentnom opsegu.<sup>28</sup>

Specifični polimorfizam HLA je razmatran kao genetski marker predikcije relapsa AIP. Pokazano je da supstitucija asparaginske kiseline na poziciji 57 HLA lokusa (DQβ1 57) može predvideti atak AIP. Primećeno je da kod pacijenata relapsera koji su homozigoti za non-asparaginsku kiselinu imali signifikantno raniji relaps u poređenju sa heterozigotima za isti genski lokus.<sup>29</sup>

Antigen4 T citotoksičnih limfocita (CTLA4), tačnije njegov polimorfizam je razmatran kao prediktor recidiva AIP. CTLA4 je inhibitorni receptor sa ekspresijom na membrani aktiviranih memorijskih i regulatornih T ćelija. Njegova uloga je negativna regulacija odgovora T ćelija na signale antigen prezentujućih ćelija. Polimorfizam (single-nucleotide polymorphism, SNP) CTLA4 može biti udružen i sa predispozicijom za druge autoimune bolesti uključujući diabetes mellitus tip I, autoimuni hepatitis, autoimune poliglandularne sindrome, primarnu bilijarnu cirozu. Da bi se ispitao da li je CTLA 4 udružen sa AIP, proučavan je SNP gena za CTLA4 kod pacijenata sa AIP i zdravih kontrola. Pronađeno je da je polimorfizam 6230 A/G signifikantno češći kod pacijenata sa AIP u odnosu na zdrave kontrole. Takođe je ukazano da je prisustvo ovog i polimorfizma 49AUG povezano sa povećanim rizikom od relapsa.<sup>30</sup>

AIP se klasificuje u dva tipa, tip I i II, zavisno od demografskih, patohistoloških karakteristika bolesti kao i ekstrapankreasnih manifestacija.<sup>31</sup> Patohistološki nalaz tipa I AIP podrazumeva limfocitno-plazmocitni sklerozirajući pankreatitis (LPSP). Ovaj tip je do sada najviše proučavan i istraživan.<sup>32</sup> Patohistološki se AIP tip I karakteriše periduktalnim limfocitno-plazmocitnim infiltratom, bogatim IgG4 plazmocitima, storiformnom fibrozom, obliterativnim flebitisom bez granulocitnog infiltrata. Patohistološke karakteristike AIP se mogu naći u resekovanim uzorcima, za razliku od uzoraka dobijeni biopsijom (“core needle”), koji u 44% pokazuju patohistološke karakteristike AIP.<sup>33</sup> Treba imati u vidu da se u oko 15 % karcinoma pankreasa sreću

IgG4 plazmociti bez drugih karakteristika LPSP, isto tako 5-10 % pacijenata sa karcinomom pankreasa imaju povišen titar IgG4 antitela.<sup>23</sup> Patohistološki nalaz AIP tipa II odnosi se, takođe, na duktalni tip pankreatitisa, i manje je proučavan.<sup>34</sup> Histopatološke karakteristike tipa II AIP uključuju predominantno neutrofilni infiltrat u lobulusima i pankreasnim kanalima; duktalna inflamacija vodi destrukciji morfologije pankreasa.<sup>35</sup> AIP Tip II obično nije praćen povišenim nivoom IgG4 antitela u serumu i ekstrapankreasnim manifestacijama, i nije dovoljno proučen terapijski odgovor na kortikosteroidnu terapiju.<sup>3</sup> Ovaj tip pankreatitsa može biti dijagnostikovan patohistološkim nalazom. Patohistološka dijagnoza oba tipa AIP zahteva vizualizaciju arhitektotinke pankreasnog uzorka tkiva dobijenih resekcijom ili "core" biopsijom. Aspiracija finom iglom (FNA) nije od značaja za dijagnostikovanje AIP. "Core" biopsija ponekad nije od značaja, kada je inflamacija fokalna, a uzorak dobijen iz zdravog tkiva. Kada se govori o AIP, obično se misli na tip I.<sup>36,37</sup>

## IMAGING DIJAGNOSTIKA

Imaging metode su na prvom mestu i najvažniji kriterijum za postavljanje dijagnoze AIP. To su transabdominalni ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija (CT), NMR i MR holangiopankreatografija, endoskopska retrogradna (holangio) pankreatografija (ERCP/ERP), endoskopska ehosonografija (EUS). Transabdominalni ultrazvuk je prva dijagnostička procedura koja se izvodi kod pacijenata sa opstruktivnom žuticom i bolom u trbuhi. Vizualizacija pankreasa je ponekad otežana zbog prisustva gasa u crevima i sadržaja u kolonu. Vizualizovano pankreasno tkivo u AIP je difuzno hipoehogeno uz zadebljanje pankreasnih kanala. Karakteristike AIP se mogu bolje vizualizovati endoskopskom ehosonografijom (EUS). Transabdominalni echo pregled je od posebnog značaja u praćenju formiranja kalkulusa. Veliki značaj se pridaje i ultrazvučnoj elastografiji.<sup>38</sup> CT pregled je od posebnog značaja u diferencijalnoj dijagnozi opstruktivne žutice i pankreasnih masa. Obzirom na široku upotrebu, CT predstavlja metodu prvog izbora za suspektan karcinom pankreasa. Uvećan, edematozan pankreas kobasičastog izgleda, sa odloženim kontrastnim pojačanjem ivica obolelog organa, predstavlja patognomoničan nalaz AIP. Kontrastnim skenom, u arterijskoj fazi, pankreas je hipodenzan u odnosu na slezinu, uz lagano pojačavanje u venskoj fazi. Ovo su najčešće radiološke karakteristike AIP. Kada se radi o fokalnom procesu inflamacije u sklopu AIP, nalaz CT-a uključuje fokalni edem tkiva i redi nalaz

hipodenznog pankreasnog tkiva. U obe forme, difuzni i fokalni proces, se dilatacija pankreasnog kanala i atrofija pankreasnog tkiva retko sreće. Takođe nalaz abdominalnog CT-skena može ukazati i na intraabdominalne ekstrapankreasne manifestacije AIP, koje su od značaja za postavljanje dijagnoze: fokalna dilatacija holedoha, limfadenopatija, zahvatanje parenhima bubrega, retroperitonealna fibroza itd. MRI ima značaj u pankreasnoj patologiji, ali visoka cena i dostupnost odnosno nedostupnost ograničavaju njenu primenu. Prednost je manje zračenje, obzirom na mogućnost češćih relapsa koji zahtevaju follow-up vizualizaciju procesa. Drugi veliki značaj i prednost ove tehnike je mogućnost vizualizacije žučnih vodova tj. MRCP. Najčešći nalaz dobijen endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom (ERCP) kod pacijenata sa AIP je duže suženje glavnog pankreasnog kanala (GPK) bez prestenoticne dilatacije. Suženje pankreasnog kanala zahvata više od trećine dužine samog GPK. Ovaj nalaz karakteriše difuzni tip AIP. Prisustvo multiformnih, međusobno nepovezanih suženja GPK, takođe sugerije ERCP. Fokalni tip AIP predstavlja dijagnostički izazov, ali i problem, obzirom da je pankreatogram sličan kao u karcinomu pankreasa.<sup>39,40</sup> Raznolikost u ERCP nalazima je verovatno zbog obima inflamatornog procesa u pankreasu i posledično generisane dezmplastične reakcije. Zahvatanje intrapankreatičnih žučnih vodova karakteriše i hronični pankreatitis ili karcinom pankreasa, dok zahvatanje proksimalnih i intrahepatičnih žučnih puteva učešće se može sresti i u holangiokarcinomu i PSC. Ova stanja treba imati na umu kada diferencijalna dijagnoza AIP u pitanju.<sup>40,41</sup> Histologija ampule i okolnog tkiva može pomoći u postavljanju dijagnoze AIP, posebno kada se koriste bojenje na IgG4 subklase (imunohistohemija), ali ova dijagnostička mogućnost nije obuhvaćena dijagnostičkim algoritmima. Značajna poboljšanja u nalazu striktura se mogu videti posle tretmana sa kortikosteroidima. Endoskopska ultrasonografija (EUS) je najbolji dodatak CT u dijagnostici AIP. Postoje neki klasični nalazi koji su opisani na EUS, kao što je difuzno uvećana hipoehogena žlezda. Najveća prednost EUS je mogućnost za dobijanje uzorka tkiva. EUS se može koristiti za dobijanje FNA da isključi karcinom pankreasa, dok su "core" biopsije od većeg značaja za definitivnu patohistološku dijagnozu lezije. Međutim, negativna prediktivna vrednost EUS FNA za karcinom pankreasa je oko 75%, a u najboljim rukama, "core" biopsija je definitivna za dijagnozu oko 75% pacijenata sa AIP. Međutim, postoje tehnička ograničenja za uzorkovanje tkiva, posebno kada je proces lokalizovan u glavi pankreasa. "Core" biopsija glave pankreasa je tehnički teže izvodljiva, jer ugao postavljanja endo-

skopa ne dozvoljava lak prolaz igle i šita.<sup>42</sup> U budućnosti, intraduktalni ultrazvuk (IDUS) i EUS elastografija mogu biti od izuzetnog značaja u dijagnostičkom algoritmu AIP.<sup>43</sup> Pored toga, postoji interesantna studija u vezi korišćenja PET u AIP.<sup>44</sup> Novije vizualizacione tehnike se dalje razvijaju i potrebne su dalje studije i istraživanja pre njihove inkorporacije u dijagnostičke algoritme.

## DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Za postavljanje dijagnoze AIP su 2006. godine predloženi dijagnostički kriterijumi od strane Chiari i sar. na Mayo Klinici. To su HISORt kriterijumi. Sam termin, HISORt, predstavlja akronim sledećih pojmova **H**istologija, **I**magining, **S**erologija, ostali **O**rgani u sklopu ekstrapankreasnih manifestacija AIP, **R**emisija na kortikosteroidnu terapiju. Za postavljanje dijagnoze, potrebno je ispunjavanje jedne od sledećih grupa kriterijuma:<sup>3</sup>

### Grupa A: Histologija

Ispunjavanje jednog od sledećih kriterijuma vezanih za patohistološki nalaz biopsije pankreasa je dovoljno za dijagnozu:

- Limfocitno-plazmocitni infiltrat sa storiformnom fibroznom reakcijom i obliterativnim flebitisom (LPSP)
- Limfocitno-plazmocitni infiltrat sa storiformnom fibroznom reakcijom uz IgG4 pozitivne plazmocite u većem broju ( $\geq 10$  ćelija)

### Grupa B: Imaging i Serologija

Svi kriterijumi ove grupe moraju biti ispunjeni.

- CT sken/MRI ukazuju na difuzno uvećan pankreas sa odloženim i ivičnim kontrastnim pojačanjem
- Pankreatogram ukazuje na iregularno sužen glavni pankreasni kanal (ERCP/ERP).
- Povišen titar IgG4 antitela u serumu ( $> 140$  mg/dl)

### Group C: Remisija na kortikosteroide

Svi kriterijumi ove grupe moraju biti ispunjeni.

- Oboljenje pankreasa nepoznate etiologije, isključiti karcinom pankreasa.
- Povišen nivo IgG4 antitela u serumu i ili, prisustvo IgG4 pozitivnih B limfocita u drugim organima
  - Remisija i pozitivan klinički, radiološki i serološki odgovor bolesti pankreasa i ili ekstrapankreasnih manifestacija na kortikosteroidnu terapiju.

## TERAPIJA

Kortikosenzitivnost je karakteristika autoimunog pankreatitisa.<sup>35</sup> Iako se remisija AIP može postići spontano,<sup>46</sup> uvođenje kortikosteroida (KKS) u terapiju ubrzava oporavak, smanjuje komplikacije i odlaže naredni relaps bolesti.<sup>47</sup> Kortikosteroidnu terapiju treba započeti nakon isključenja ostalih bolesti pankresa, na prvom mestu karcinoma pankreasa. Iako su KKS terapija izbora u lečenju AIP, doziranje, dužina terapije i schema smanjivanja doze se razlikuje. Postoje razlike u načinu tretiranja pacijenata KKS terapijom u SAD u odnosu na Aziju.<sup>47</sup> Preporučena doza kojom se započinje terapija iznosi 30-40mg/dan (0.6 mg/kg) Prednizolona. Većina pacijenata ima značajno poboljšanje simptoma unutar 2 do 3 nedelje od započinjanja terapije. Radiološka i serološka remisija je varijabilna u odnosu na kliničku. Za normalizaciju serumskog titra IgG4 antitela potrebni su meseci. Radiološka remisija tj. strukturalne promene tkiva su bazirane na to koliko je proces fiboze uznapredovao u odnosu na inflamaciju. Inflamatorne promene pokazuju brzu regresiju na KKS terapiju. Nakon 4 nedelje, ukoliko klinički, radiološki i serološki nalazi ukazuju na poboljšanje, Prednizolon se smanjuje za 5 mg/nedeljno do isključenja. U Japanu se preferira prolongirano smanjenje doze KKS uz terapiju održavanja niskim dozama Prednisolona (2.5-10 mg). U pojedinim Centrima pacijenti kojima je kontraindikovana KKS terapija, ordiniran je Rituximab (monoklonsko antitelo na CD20 receptor B limfocita). Potrebna su dalja istraživanja i studije radi određivanja odgovarajuće doze, dužine terapije KKS, ali i primene mehaničkih stentova i drugih lekova za terapiju AIP.

## UMESTO ZAKLJUČKA – UDRUŽENOST SA MALIGNIM OBOLJENJIMA

AIP se generalno javlja kod starijih osoba sa suprimiranim imunim sistemom, te posledično imaju povećan rizik za javljanje malignih bolesti. U jednoj studiji od 51 pacijenta sa AIP, 11 malignih oboljenja je nađeno kod 9 pacijenata (17,6%). Među ovim malignitetima su limfomi, karcinom pluća, hepatocelularni karcinom, karcinom dojke, karcinom kolona, prostate i ovarijuma. I u drugim studijama su objavljeni slični rezultati kada su u pitanju maligne lezije i preegzistentni AIP. Pojedini maligniteti se mogu javiti tokom ili nakon kortikosteroidne terapije, što ukazuje da kortikosteroidima indukovana imunosupresija može biti okidač malignog procesa.<sup>30,48,49</sup>

Važno je u diferencijalno dijagnostičkom smislu napraviti distinkciju AIP od pankreatobilarnih malignoma. Holangiokarcinom se može javiti udružen sa AIP, tako da se holangiokarcinom mora uzeti u razmatranje čak i kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom AIP. Udruženost karcinoma pankreasa sa AIP je takođe dobro poznata. Karcinom pankreasa se može javiti uporedno sa AIP ili 3 do 5 godina nakon postavljanja dijagnoze AIP.<sup>50</sup> Procenjeno je da 2/3 svih karcinoma pankreasa nastaje u glavi pankreasa. Prema postojećim

studijama, iznenađujući je podatak da su karcinomi pankreasa u sklopu AIP lokalizovani u telu i repnom regionu pankreasa. Stoga bi pojava tumora u telu i repu pankreasa mogla biti jedna od karakteristika karcinoma pankreasa koji nastaju na terenu AIP. Pored imunosuprimiranosti, drugi faktor rizika za nastanak malignog procesa pankreasa u sklopu AIP je hronična inflamacija tj. hronični pankreatitis.<sup>50</sup> Tačno vreme pojave karcinoma pankreasa se ne može pouzdano utvrditi, ali se savetuje praćenje tumorskih markera.

## LITERATURA

1. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-6.
2. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2811-2.
3. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1010-6; quiz 934.
4. Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, Belmatoug N, Bullierme MP, Couvelard A, Ponsot P, Palazzo L, Abbas A, Hammel P, Ruszniewski P. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 903-9.
5. Chari ST, Murray JA. Autoimmune pancreatitis, Part II: the relaps. *Gastroenterology* 2008; 134:625-8.
6. Song Y, Liu QD, Zhou NX, Zhang WZ, Wang DJ. Diagnosis and management of autoimmune pancreatitis: experience from China. *Wrld J Gastroenterol* 2008; 14:601-6.
7. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, Gillams A, Rodriguez-Justo M, Novelli M, Seward EW, Hatfield AR, Webster GJ. Autoimmune pancreatitis: Clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2417-25.
8. Kamisawa T. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:404-7.
9. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Aracura N, Takayama M, Komatsu K, Komiyama Y, Kawa S, Uehara T, Kiyosawa K. Corticosteroid-responsive pancreatic cyst found in autoimmune pancreatitis. *J Gastronterol* 2005; 40:761-6.
10. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41:1197-205.
11. SandanayakeN, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Zdeheragoda M, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, hatfield AR, Pereira SP, Webster GJM. Presentation and management of post-treatment relaps in Autoimmune Pancreatitis/IgG4- Associates Cholangitis . *Gastroenterology* 2008.
12. Bjornsson E, Chiari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of literature. *Hepatology* 2007;45:1547-54.
13. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Funata N. Gastrointestinal findings in patient with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37:1127-30.
14. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Seling MK, Lauwers GY, Barisoni L, Colvin RB. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatic disease. *Am J Surg Patho* 2007; 31:1586-97.
15. Ando N, Yasuda I, Saito M, Moriwaki H. Hilar lymphadenopathy associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33:101-2.
16. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. *Intern Med* 2006; 45:125-6.
17. Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Immunoglobulin G4 related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008; 95:727-34.
18. Webster GJ, Pereira SP, Chapman RV. Autoimmune pancreatitis /IgG4-associated cholangitis and primary sclerorisung cholangitis-overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009.
19. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:932-7.
20. Kim KP, Kip MH, Song Mh, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:932-7.
21. Nishimori I, Onishi S. Carbonic anhydrase isozymes in the human pancreas,. *Dig Liver Dis* 2001;33: 68-74.
22. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
23. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez – Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastronterol* 2007; 102:1646-53.
24. Kamisawa T, Imai M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Serum IgG4 levels and extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008.
25. Aalberse RC, Stapel SO, Schurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009.
26. Kawa S, Hamano H. Clinical features of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42(Suppl 18): 9-14.
27. Choi EK, Kim MH, Lee TY et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Corean experience. *Pancreas* 2007; 35:156-161.

28. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 2006;32:16-21.
29. Park do H, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134:440-446.
30. Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:588-594.
31. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497-497 (2008).
32. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum. Pathol.* 22(4),387-395 (1991).
33. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 20(1),23-28 (2007).
34. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 1(2),129-135 (2003).
35. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 7(2),101-106 (2005).
36. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest. Endosc.* 61(3),467-472 (2005).
37. Levy MJ, Wiersema MJ, Chari ST. Chronic pancreatitis: focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 38(Suppl. 1),S30-S35 (2006).
38. Kitano M, Kudo M, Mackawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 53(6),854-859 (2004).
39. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 233(2),345-352 (2004).
40. Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am. J. Roentgenol.* 170(5),1323-1327 (1998).
41. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 32(2),229 (2006).
42. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest. Endosc.* 65(1),99-108 (2007).
43. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am. J. Gastroenterol.* 97(6),1386-1391 (2002).
44. Saftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, et al. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest. Endosc.* 68(6),1086-1094 (2008).
45. Sato M, Okumura T, Shioyama Y, Imura J. Extrapancreatic F-18 FDG accumulation in autoimmune pancreatitis. *Ann. Nucl. Med.* 22(3),215-219 (2008).
46. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 30(1),31-39 (2005).
47. Kamisawa T, Satake K. Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis. *Adv. Med. Sci.* 53(2),145-148 (2008).
48. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18):59-62.
49. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Association of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 2006;45:497-501.
50. Inoue H, Miyatani H, Savada Y, et al. A case of pancreas cancer with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:208-209.





S. Banković, M. Gordić, M. Pirnat,  
M. Jovović, B. Zorić, M. Ristić

Dom zdravља "Dr Simo Milošević"  
Beograd, Srbija

Rad poslat: oktobra 2009  
Revizija uradena: novembra 2009  
Rad prihvaćen: novembra 2009

## DETEKCIJA POLINODOZNE STRUME SA RETROSTERNALNOM MANIFESTACIJOM-KORELACIJA ULTRAZVUČNOG I RADILOŠKOG NALAZA

### DETECTION OF STRUMA POLYNODOSA WITH RETROSTERNAL – PROPAGATION - CORRELATION BETWEEN ULTRASOUND AND RADIOLOGY METHOD

#### ABSTRACT

Thyroid diseases are common diseases in the endocrine system. One of the more serious complications of polynodular goiter is retrosternal propagation, often accompanied by symptoms of suffocation, irregular heart beat, varying degrees of severity and discomfort in the chest.

Evaluation of pathological and / or potentially pathological changes in the structure of the thyroid gland in ultrasound vs radiological findings.

Thyroid goiter and retrosternal expansion are significant medical problems in our clinical practice.

Of the total number of patients 161 females / F / with a history of previously diagnosed thyroid disease, were divided in 3 groups, according to clinical symptoms. Of those, 92 females with average age 42±12 meet the criteria for further studies. All had the euthyroid hormonal status.

According to clinical symptoms and physical findings, group A/N 32 (34.78%) and finding of polynodular goiter grade I, Group B/N 40 (43.47%) and polynodular goiter grade I-II, group C/N 20 (21.73%) and finding of goiter grade II-III.

Ultrasound findings in the group... Radiological findings in the group... negative... Ultrasound and radiological findings are of high correlation in the diagnosis of retrosternal propagation of polynodular goiter.

Ultrasound and radiological techniques are simple and accessible methods for detecting/diagnosing polynodular goiter and retrosternal propagation.

**Keywords:** Thyroid gland conditions, retrosternal propagation, ultrasound and radiology correlation

#### UVOD

Bolesti štitaste žlezde spadaju u česta oboljenja endokrinog sistema.

Anatomski štitasta žlezda je sastavljena iz dva režnja, koja su povezana istmusom, smeštena je sa prednje strane vrata, ispod grkljana, težine od 25-50 grama.

Po svojoj lokalizaciji lako je pristupačna kliničkom pregledu, kada se mogu uočiti promene u veličini, obliku, konzistenciji, pokretljivosti. Dopunom imaging tehnika, pre svega ultrazvučnih i rentgenoloških, mogu se uočiti i analizirati različita stanja od nodoznih, cističnih do malignih promena.

#### CILJ

Evaluacija patoloških i/ili potencijalno patoloških promena u strukturi štitaste žlezde u komparaciji ultrazvučnog i radiološkog nalaza.

#### METOD I REZULTATI

Studija uključuje 161 pacijenta sa anamnestičkim podacima koji su ukazivali na ranije bolesti štitaste žlezde, ili je to aktuelno stanje.

Prema kliničkim simptomima pacijenti su bili podeljeni u tri grupe:

- A/ neodredjen osećaj pritiska, u vratu
- B/ palpitacije i simptomi aritmije
- C/ smetnje gutanja, gušenje i/ili ne odredjeni simptomi u grudima

Ove kriterijume ispunjava 92 pacijenta ženskog pola /F/starosti 42±12 god.

Hormonski status je bio eutireoidan prema nalazima T3, T4, TSH, Anti TPO-At.

Kod svih je urađen klinički pregled i ultrazvuk štitaste žlezde na aparatu Toshiba Nemioxg Istile. Sonda transduter B11 Hz. Serial NO 17121377. Toshiba Medical system Corporation



## LITERATURA

1. T. Kobayashi, M.D.Minoru Haxashi Clinical sonographic atlas by electronic linear scanning, Toshiba, Japan.
2. Barbara Bowling Gosink Exercises in diagnostic radiology (Second Editon) 8 diagnostic ultrasound. M.D.W.B. Saunders company. Philadelphia, London, Toronto, Mexico Citi, Sydney, Tokyo.
3. Wells P.N.T. Ultrasonics in clinical diagnosis,1972.
4. Medicinska enciklopedija 1-10,Zagreb MCMLXV
5. A.Kurjak i saradnici Ultrazvuk u medicinskoj dijagnostici, Jugoslovensko izdanje.
6. Mijatović V, Boljević Nikolić N. Osnovni tehnički metodi ultrasonografije. NIO "Univerzitetska riječ" Medicinska knjiga Beograd-Zagreb,2006
7. Božović B: Endokrinologija,Medicinska knjiga,Beograd-Zagreb,1974.
8. Savremena endokrinologija, Srpsko lekarsko društvo, Beograd-Zlatibor,1973
9. Schneeberg G.N. Essential of Clinical Endocrinology, The C.V.Mosby Comp.,St Luis,1970
10. Kenzie JM, Zakarija M. Hyperthyreoidism. In:DE Groot JL,et Leds.Endocrinology, Philadelphia: WB Saunders Comp,1995.
11. T. Kovač, L. Lepšanović Endokrinologija, Praxis Medica, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb; Štitasta žlezda; 1982:55-108





Lj. Surić Lambić,  
V. Đurković,  
S. Plješa

Department of Nephrology,  
University Hospital Zemun,  
Belgrade, Serbia and Montenegro

Rad poslat: novembra 2009  
Revizija uradena: decembra 2009  
Rad prihvaćen: decembra 2009

## LEFT ATRIAL VOLUME CHANGE DURING HAEMODIALYSIS

### LEFT ATRIAL VOLUME CHANGE DURING HAEMODIALYSIS

#### ABSTRACT

It is known that haemodialysis patients are exposed to rapid variations of blood fluid composition during haemodialysis session. Repeated chronic volume changes overtime maybe the cause of deleterious left atrial (LA) enlargement which has been identified as a precursor of atrial fibrillation. Aim of the present study was to determinate LA size and volume in haemodialysis patients before and after HD session and the relations between their and the plasma volume, blood pressure and body weight changes during haemodialysis.

The study group included 25 patients on maintenance haemodialysis. 2D-Echocardiography was performed before and after HD. The anteroposterior minor, mediolateral minor and superoinferior long axis were measured and calculated LA volume. The plasma volume changes calculated from haematocrit. Body weight and blood pressure were measured before and after HD.

There were positive correlations between decreased LA volume decreased mediolateral minor diameter after HD and between PV changes, and decreased diastolic blood pressure. There were no correlation between LA size and LA volume and: age, weight, weight gain, ultra-filtration rate, plasma volume changes and blood pressure.

These results suggest that in our patients left atrial size and left atrial volume as well as left atrial volume changes during haemodialysis, had normal values. Plasma volume changes, before than left atrial volume changes were associated with decreased diastolic blood pressure.

**Keywords:** left atrial volume, haemodialysis, 2D-echocardiography

#### INTRODUCTION

It is known that haemodialysis (HD) patients are exposed to rapid variations of blood fluid composition during haemodialysis session. Since fluid is withdrawn from the intravascular compartment, blood volume falls during this process. Refill from overhydrated interstitium depends on fluid movement through the capillary walls. Repeated chronic volume changes overtime maybe the cause of deleterious left atrial (LA) enlargement which has been identified as a precursor of atrial fibrillation.<sup>1</sup> The echocardiography is useful for the non-invasive measurement of LA size and volume.<sup>2</sup> A LA dimension ranging 1.9-4.0 cm (diameter)<sup>3</sup> and 31-63ml (volume) represents a normal value and LA cyclic volume change ( $\Delta LAV$ ) is on an average 33 13 ml.<sup>4</sup> Looking for information on the atrial and ventricular size during haemodialysis volume changes, we found more data of influence volume overload on left ventricular

dimensions than left atrial size changes.

Aim of the present study was to determinate LA size and volume in haemodialysis patients before and after HD session and the relations between their and the plasma volume ( $\Delta PV$ ), blood pressure and body weight changes during haemodialysis.

#### PATIENTS AND METHODS

The study group included 25 (17 male and 8 female) patients on maintenance haemodialysis, mean age 54,1214,42 y. which received haemodialysis treatment three times a week, 3,5 to 4 hours each session. 2D-Echocardiography (Aspen, ACUSON ) from the parasternal and apical four-chamber views, was performed before and after HD. The anteroposterior minor ( $D_1$ ), mediolateral minor ( $D_2$ ) and superoinferior long axis ( $D_3$ ) were measured. LA volume (LAV) is calculated by equation:  $4/3 \times D_1/2 \times D_2/2 \times D_3/2$ .<sup>5</sup> The plasma volume changes ( $\Delta PV$ ) calculated from haematocrit using

formula:  $100/100 \cdot Hct_1 \times 100 \times (Hct_1 - Hct_2) / Hct_1$ , where  $Hct_1$  = haematocrit before HD and  $Hct_2$  = hematocrit after HD.<sup>6</sup> Body weight and blood pressure (systolic-SBP, diastolic-DBP, and pulse pressure-PBP) were measured before and after HD. Data was tested using Student T-test and linear regression and correlation analyses.

## RESULTS

The mean weight gain in our study patients was 5,18 1,51Kg., mean ultrafiltration rate 800ml/h (500-1450ml/h) and mean value calculated plasma volume changes ( $\Delta PV$ ) was 9,20 ml ranging from -35,73 ml to +12,30 ml. The others significant results are summarized in Table 1.

Table 1.

	Before HD	After HD	p
D <sub>1</sub> cm	3.88±0.61	3.45±0.44	NS
D <sub>2</sub> cm	4.35±0.70	3.82±0.60	p<0.05*
D <sub>3</sub> cm	5.19±0.64	5.06±0.64	NS
LAV ml	46.98±15.94	35.85±11.91	p<0.05*
?LAV ml	11,03±4,03		
SBP mmHg	161.83±27.14	135.55±31.70	p<0.01**
DBP mmHg	92.23±11.54	80.81±15.31	p<0.01**
PBP mmHg	68.58±18.44	54.70±19.58	p<0.05*
Hct %	26.91±3.55	29.82±4.63	NS
?PV ml	9.20±11.05		r=0.63
?DBP	11.34±3,83		p<0.01**

There were positive correlations between decreased LAV, decreased D<sub>2</sub> diameter after HD and between PV changes, and decreased DBP. There were no correlation between LA size and LAV and: age, weight, weight gain, ultra-filtration rate, PV changes and blood pressure.

## DISCUSSION

Cardiovascular disturbances in haemodialysis patients are known. There are a lot of publications of left ventricular structure and functional changes during volume overload. Unfortunately, there are a few informations what are happening with atrial size and volume in these conditions. Among the cardiovascular complications, cardiologists are interested in the acute transient volume overload relation with atrial enlargement. It is due to same informations that acute increase atrial diameters especially longitudinal one might be the sign of atrial fibrillation. Same studies reported that LA diameter (usually anteroposterior minor – M mode ECHO, D<sub>1</sub> in our study) in haemodialysis patients is increased before and decreased after HD<sup>7,8</sup>. In our haemodialysis patients the same LA diameter (D<sub>1</sub>) was, unexpectedly, in normal range despite high

weight gain. In the other hand, D<sub>3</sub> diameter was increased but only slight increased before HD, D<sub>2</sub> diameter significantly decreased after HD.

Calculated left atrial volume was also in physiological value and decreased significant after haemodialysis in correlation with decrease mediolateral minor LA diameter (D<sub>2</sub>). Nevertheless, LA volume change ( $\Delta LAV$ ) during haemodialysis was under physiological LA cyclic volume change and there were no correlation between age, weight gain, ultrafiltration rate, plasma volume changes and blood pressure. These findings could not be correlated because we did not find similar reported data.

Following dialysis, there were significant decrease in systolic, diastolic and pulse blood pressu-

re that are in keeping with others previous studies.<sup>9,10</sup> We are expecting that plasma volume changes ( $\Delta PV$ ), calculated from hematocrit according to quoted formula, will be significant. In contrast to it,  $\Delta PV$  was average only 9,2 ml (ranging from -35,73 ml to +12,30 ml.) and in correlation with diastolic blood pressure changes. Since fluid is withdrawn from the intravascular compartment, blood volume falls during this process. The transient reduction of blood volume elicits compensatory mechanisms. Refill from overhydrated interstitium depends on fluid movement through the capillary walls.<sup>1</sup> These plasma volume changes in our patients suggests that there is still interstitium overhydration after haemodialysis and smaller weight gain and longer haemodialysis session are needed

## CONCLUSIONS

These results suggest that in our patients left atrial (LA) size and left atrial volume (LAV) as well as left atrial volume changes during haemodialysis, had normal values. Plasma volume (PV) changes, before than left atrial volume changes were associated with decreased diastolic blood pressure.

## LITERATURA

1. G. Marenzi, G. Lauri, M. Grazi, E. Assanelli, J. Campodonico and P. Agostoni.: Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *JACC* 2001; 38: 963-968.
2. JM Gardin, WL Henry, DD Savage, JH Ware, C Burn, JS Borre Echocardiographic measurement in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *J Clin Ultrasound* 1979; 7: 439-47.
3. Feigenbaum H. Echocardiography, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lea& Febiger; 1976:464.
4. JA Murray, JW Kennedy, MM Figley: Quantitive angiocardiology.II. The normal left atrial volume in man. *Circulation* 1968; 37: 800.
5. HJ Sauter, HT Dodge, RR Johnston et al: The realtion of left atrial pressure and volume in patients with heart disease. *Am Heart J* 1964; 67: 635.
6. Kirschbaum B: Comparison of indirect methodes to estimate plasma volume changes during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1988; 12: 307-13.
7. JD Rozich, B Smith, JD Thomas, MR Zile, J Kaiser and DL Mann: Dialysis induced alterations in left ventricular filling:mechanisms and clinical significance. *AJKD* 1991; 17:277-285.
8. M.Cirit, M Özkahya, CS Cinar et al: Disappearence of mitral and tricuspid regurgitation in haemodialysis patients after ultrafiltration. *NDT* 1998; 13: 389-392.
9. JP Kinet, D Soyer, N Balland et al: Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int* 1982; 21:868-876.
10. Henrich WL: Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30:605-612.



# INTERNIST



*Dimitrije Janković, Irena Janković, Todorka Savić, Aleksandar Dimić*

- POVEZANOST LIPIDNOG PROFILA I KOŠTANE MASE KOD ŽENA SA HIPERHOLESTEROLEMIJOM U POSTMENOPAUZNOM PERIODU ŽIVOTA ..... 67

*Anna Kotulska, Eugene Joseph Kucharz*

- AN INCREASED SERUM ENDOSTATIN LEVEL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CORRELATION WITH DISEASE ACTIVITY ..... 73

*Petar Svorcan, Srđan Marković, Daniela Bojić, Jelena Đorđević,  
Dušica Vrinić, Slobodan Kažić, Branka Dapčević*

- KLINIČKE I PATOFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE AUTOIMUNOG PANKREATITISA ..... 77

*S. Banković, M. Gordić, M. Pirnat, M. Jovović, B. Zorić, M. Ristić*

- DETEKCIJA POLINODOZNE STRUME SA RETROSTERNALNOM MANIFESTACIJOM  
KORELACIJA ULTRAZVUČNOG I RADIOLOŠKOG NALAZA ..... 85

*Lj. Suric Lambic, V. Djurkovic, S. Pljesa*

- LEFT ATRIAL VOLUME CHANGE DURING HAEMODIALYSIS ..... 89



# INTERNIST

## Uputstvo za pisanje rada

### Opšta upustva

Tekst rada kucati u programu WORD, Latinicom, sa dvostrukim prevodom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 (12Pt). Posle svakog znaka interpukcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Radove slati isključivo na srpskom jeziku, osim sažetka rada koji je na engleskom jeziku.

Radove slati putem elektronske pošte na adresu (email: info@uis.org.rs)

Rad mora da sadrži:

#### 1. Naslovna strana

Na prvoj stranici treba navesti sledeće:

- Naslov rada
- Puna imena i prezimena autora (bez titula)
- Zvaničan naziv ustanove u kojima autori rade i mesto i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora.
- Ukoliko je rad saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti naziv sastanka, kao i mesto i vreme održavanja.
- Na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt i email adresu, jednog od autora radi korespondencije.

#### 2. Sažetak (abstrakt)

Sažetak, na posebnom listu na engleskom jeziku, do 500 reči, u prikazima slučajeva do 200, na kraju sažetka navesti 2-6 ključnih reči. Sažetak mora da sadrži: uvod, cilj rada, metod rada, rezultate i zaključak.

#### 3. Tekst

Tekst originalnog rada mora da sadrži: uvod, cilj rada, metodologiju, rezultate, diskusiju, zaključak, literaturu.

Prikaz bolesnika: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena.

#### 4. Literatura

Korišćenu literaturu otkucati na posebnom listu iza teksta. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navodjenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30.

#### 5. Legende za slike, grafikone, tabele

Legende za slike poslati na posebnom listu, na kraju rada iza literature. Grafikone poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad grafikona. Tabele poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad tabele

**Obim rukopisa:** Celokupni rukopis rada mora iznositi za originalni rad, do 5000 reči, za prikaz bolesnika do 2000 reči.

**Propratno pismo:** Uz rad obavezno poslati propratno pismo, koje treba da sadrži:

- Izjavu da rad nije predhodno publikovan i da nije podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu
- Izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi koautori.

**Slanje rada:** Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se putem emaila: info@uis.org.rs

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.1/4.

INTERNIST : naučni časopis Udruženja internista Srbije = scientific journal of Serbian Association of Internal Medicine / glavni urednik Aleksandar Nagorni . - Vol. 1 (2009) . - Niš (Jovana Ristića 20-2) : Udruženje internista Srbije, 2009 (Niš : Punta) . - 28 cm

Tromesečno  
ISSN 1821-0872 = Internist (Niš)  
COBISS.SR-ID 156455436

## Instructions for writing a paper

### General instructions

Type the text of the paper in WORD program, in Latin, with double spacing, using only Times New Roman font of size 12 (12Pt). After every punctuation mark, leave just one blank space. If special signs (symbols) are used in the text, use Symbol font. Send the papers only in Serbian, except for the paper abstract which should be in English.  
Send the papers by e-mail address (email: info@uis.org.rs)

The paper has to contain:

#### 1. Front page

State the following on the front page:

- Paper title
- Full names and surnames of the authors ( without titles )

• Official name of the institution and town where authors work in the order respective to the indexed numbers of the authors

- If the paper has been presented at some scientific meeting, name the meeting, as well as when and where it was held.

- At the bottom of the page, state the name and surname, contact address and e-mail address of one of the authors for the sake of correspondance

#### 2. Abstract

Abstract, should be on a separate sheet of paper in English, up to 500 words, in case reports up to 200 words, with 2-6 key words stated at the end. Abstract should contain: introduction, purpose of the paper, working method, results and the conclusion

#### 3. Text

Text of the original paper must contain: introduction, purpose of the paper, methodology, results, discussion, conclusion and literature.

Patient's report: introduction, patients' report, discussion, literature. Names of patients, initials or numbers of case reports should not be used

For medication names use just generic names.

#### 4. Literature

Type used literature on a separate sheet of paper after the text. References should be numbered by ordinal Arabic numbers according to their appearance in the text. Number of references should not exceed over 30.

#### 5. Legends for pictures, graphs and tables

Send legends for pictures on a separate sheet, at the end of the paper after literature. Send graphs on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the graph. Send tables on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the table.

**Manuscript opus:** The entire manuscript for original paper must have 5000 words, that is 2000 words for patient's report

**Covering letter:** It is obligatory to send with the paper a covering letter which should contain:

- A statement that the paper has not been published before and that it has not been submitted for publishing in another magazine

- A statement that the manuscript has been read and approved by all co-authors

**Sending of the paper:** Paper manuscript and all the supplements should be sent by email: info@uis.org.rs