
Saša Ilić¹, Draško Gostiljac², Vesna Dimitrijević Srećković³,
Srđan Popović⁴

ENDOKRINI ASPEKTI KRONOVE BOLESTI

Uvod: Kronova bolest (KB) je idiopatski, hronični inflamatorni proces koji može zahvatiti bilo koji deo gastrointestinalnog trakta. Ekstraintestinalne manifestacije (EIM) KB zahvataju skoro sve organske sisteme u 20–40% pacijenata. Endokrini aspekt KB može se posmatrati kroz poremećaj glikoregulacije, dislipidemiju, metaboličku koštanu bolest, hipogonadizam, nizak rast, zakasneli pubertet i drugo. Sve endokrine manifestacije usko su povezane sa jakim inflamatornim odgovorom i kortikosteroidnom terapijom (KSt). Najčešće komplikacije koje se ispoljavaju jesu dijabetes (generalno loše regulisan) i osteoporoza kod starijih i nizak rast (uz zakasneli pubertet) kod mlađih.

Prikaz slučaja: 57-godišnji pacijent S. Z. hospitalizovan je na našoj Klinici zbog nestabilne glikoregulacije u okviru dugogodišnjeg dijabetesa sa mikrovaskularnim komplikacijama, na prijemu na intenziviranom bolus-bazal režimu insulinske terapije. KB pacijenta je loše regulisana uz menjanje više terapijskih modaliteta. Tokom hospitalizacije korigovana je terapija KB i terapija aminosalicilatima zamenjena je KSt. Glikoregulacija je u nastavku dodatno pogoršana, te je i uz korekciju insulina i doza postignuto samo delimično poboljšanje glikemija. Verifikovana je mala-porpcija i započeta je supstituciona terapija. Dokazana je sekundarna osteoporoza, te započeta terapija intravenskim bisfosfonatom uz praćenje efekta. Zbog dugotrajne upotrebe KSt evaluiran je mentalni status i dijagnostikovan anksiozni poremećaj uz savet i odgovarajuću terapiju.

Zaključak: Višegodišnja loše regulisana KB prediktor je češće pojave ekstraintestinalnih komplikacija. Sve EIM imaju za posledicu loš kvalitet

¹ Saša Ilić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, sasa.ilic.dr@gmail.com

² Ass. dr Draško Gostiljac, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, Doktora Subotića 13, Beograd, doctor@med.bg.ac.rs

³ Prof. dr Vesna Dimitrijević-Srećković, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Doktora Subotića 13, Beograd, vesnadsendo@gmail.com

⁴ Prof. dr Srđan Popović, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Doktora Subotića 13, Beograd, prof. srdjan.popovic@gmail.com

života i lošu prognozu. Terapija KB i hronična inflamacija čine začarani krug u kome su sve posledice i manifestacije neadekvatno regulisane i zahtevaju multimodalno-multidisciplinarni pristup.

Ključne reči: dijabetes, kronova bolest, osteoporoza, kortikosteroidna terapija

ENDOCRINE ASPECTS OF CROHN'S DISEASE

Introduction: Crohn's disease (CB) is idiopathic, chronic inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal tract. Extraintestinal manifestations (EIM) of CD affect about 20-40% of patients. Endocrine aspect of CD can be observed through glycemic disregulation, dyslipidemia, metabolic bone disease, hypogonadism, low growth, delayed puberty and other. All endocrine manifestations are closely related to severe inflammatory response and corticosteroid therapy (CSt). The most common complications are diabetes (generally poorly regulated) and osteoporosis in the elderly and low growth (with late puberty) in the younger ones.

Case Report: A 57-year-old patient, S. Z., was hospitalized at our Clinic due to unstable glycoregulation within long-term diabetes with microvascular complications (on bolus-basal insuli treatment) The CD in patient was poorly regulated with changing multiple therapeutic modalities. During hospitalization, the CD therapy was corrected and aminosalicylate therapy was replaced with CSt, the glycoregulation was further worsened and only a partial improvement in glycemia was achieved. Malabsorption was diagnosed and supstitiutonal therapy was introduced. Secondary osteoporosis in patient has been initially treated with intravenous bisphosphonate while monitoring the effect. Due to long-term use of CSt and poor life quality anxiety disorder has been evaluated and treated properly.

Conclusion: Long-term poorly-regulated CD is predictor of extraintestinal complications. All EIMs result in poor quality of life and bad prognosis. CD therapy and chronic inflammation constitute vicious circle in which all the consequences and manifestations are inadequately regulated and require a multimodal-multidisciplinary approach.

Keywords: diabetes, Crohn's disease, osteoporosis, corticosteroid therapy

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent S. Z., starosne dobi 57 godina, hospitalizovan je na stacionaru Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma zbog nestabilne glikoregulacije. Leči se od dijabetesa 7 godina, godinu dana je bio na terapiji oralnim antihiperглиke-

micima, u nastavku na insulinskoj terapiji, oko 5 godina na intenziviranom režimu, koristi insulinske analoge. Ima hipoglikemije koje često ne prepoznaje, pa je zbog poremećaja stanja svesti u više navrata intervenisala služba hitne pomoći. Najmanja zabeležena glikemija 1.5 mmol/l. Nalaz HbA1c 7.6%, bazna C-peptidemija ukazuje na malu insulinsku rezervu. U ličnoj anamnezi navodi Kronovu bolest od 2003. godine, lečen različitim terapijskim režimima, koristio aminosalicilate, od 2004. do 2014. godine na kortikosteroidnoj terapiji. Ima gastrointestinalne smetnje – dijareje, abdominalne kolike, nadutost i povraćanje. Nalaz kalprotektina u stolici je u porastu (448.1 µg/g), uz pozitivan zapaljenski sindrom. Takođe, 2003. godine je postavljena dijagnoza HBI i prema navodima pacijenta u više navrata dijaliziran. Makroalbuminurija 550 mg/24h. Ispitivan je 2008. godine na našoj Klinici zbog hipokalemije kada je isključena endokrinološka etiologija bolesti, koristio spironolakton, nakon čega je postignuta eukalemija, ali je i došlo do razvoja tranzitorne ginekomastije, nakon čega je lek ukinut. U više navrata pulmološki evaluiran zbog hemoptizija, rađena bronhoskopija, ali bez potvrde etiopatogeneze hemoptizija, došlo do spontane sanacije. Pre 2 godine je rađena totalna prostatektomija zbog Ca prostate (patohistološki potvrđen adenokarcinom prostate), bez verifikovanih sekundarnih depozita. Izgubio više od 5kg u TT za nekoliko meseci, navodi čest kašalj (bivši pušač), ima pojačanu anksioznost, bolove u kostima vrata i mišićima. Negira dizurične smetnje, teže povrede, prelome i operacije. alergičan na penicilin, negira druge alergije. U porodičnoj anamnezi otac je imao tuberkulozu, majka kardiovaskularnu bolest, sestra karcinom dojke.

Objektivno na prijemu pacijent svestan, orijentisan, aktivno pokretan, pothranjen (BMI 18 kg/m², TT 48.5 kg, TV 164 cm, OK 87 cm, OS 77 cm), afebrilan, eupnoičan, acijanotičan, koža tamnije prebojena, prisutne aftozne promene bukalne sluznice, bez periferne limfadenopatije, muškog tipa kosmatosti, androgeni tip alopecije, nokti na dlanovima izmenjeni po tipu koilonihije. Nalaz na glavi i vratu uredan. Auskultatorno na plućima vezikularno disanje bez propratnog nalaza. Srčana radnja ritmična, tonovi jasni, šumova nema, fr 82/min, TA 120/80 mmHg. Prednji trbušni zid ispod ravni grudnog koša, palpatorno bolno osetljiv u regiji hipohondrijuma obostrano, jetra i slezina se ne palpiraju, bubrežne lože neosetljive na perkusiju, peristaltika slabije čujna. Ekstremiteti bez otoka, deformiteta i varikoziteta, očuvane arterijske pulsacije stopala obostrano, kružna krustozna promena u regiji obe potkolenice, prisutna hipotrofija muskulature; monofilament test +. Nema grubog neurološkog ispada.

U BIOHEMIJSKIM NALAZIMA: pri prijemu prisutna hiposideremijska anemija (Er 3.69... 4.02, Hb 107...118, Hct 0.349... 0.383, MCV 95.0, Fe 7.0, feritin 24.3); zapaljenski sindrom pozitivan (Le 10.7... 8.6, SE 68, CRP 33.7... 16.9, fibrinogen 6.5), nema trombocitopenije (PLT 350... 317), prisutna retencija azotnih materija (urea 11.1...11.7, kreatinin 165...171), klirens kreatinina 48.6 ml/min, mikroalbuminurija 119.8 mg/24h, proteinurija 0.59... 0.45 g/24h, du 3300 ml/24h; u proteinogramu hipoproteinemija (uk. proteini 56... 59, albumin 38...36, albumin/globulini 1.56, gama

globulin 9.1%), imunofiksacijom proteina seruma M komponenta nije izolovana, imunofiksacijom proteina urina monoklonski lanci nisu identifikovani, hepatogram uredan (transaminaze 15, gama GT 17 i ukupna ALP 95); u lipidogramu povišen Lp (a) 184.7 nmol/l, ostali nalaz uredan; elektrolitni status u granicama referentnih vrednosti (Na 146...138, K 4.6...4.8, Cl 104...107, korigovani Ca 2.2, Ca⁺⁺ 1.17...1.21, Mg 0.85... 0.91). Enzimi egzokrinog pankreasa niski: lipaza 10, pankreasna amilaza 13.

Vitamin B₁₂ (205 pg/ml) i 25OH vitamin D (22.12 ug/l) nisko normalni.

U urinu po prijemu glikozurija + i ketonurija + (pri glikemiji 7.9 mmol/l), u sedimentu urina malo kristala mokraćne kiseline (ac. uricum 246). Urinokultura sterilna u tri uzorkovanja.

FOBT u tri uzorka stolice negativan, brzi test na C. difficile negativan, koprokulturom nije izolovana Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, Candida spp.

Analize krvi na HIV Ag/At, HbsAg i anti-HCV At negativne.

QuantiFERON TB1 i TB2 Gold+ test negativan. Autoantitela na celijakiju i SLE skrining u toku.

HORMONSKI NALAZI: bazni kortizol (381 nmol/l) i ACTH (7.2 pmol) uredni; tiroidni status uredan (TSH 3.74 mIU/l, fT4 11.6 nmol/l) uz negativna organ-specifična antitela; PTH uredan 24 pg/ml; OK 49.91 ng/ml i BKL 1.13 ng/ml visoki za pol i dob; urednih androgena (tT 24.44 nmol/l, FTI 59.46%, SHBG 41.1, DHEA-S 4.07). IGF-1 u toku.

TU MARKERI: AFP 5.3, CA 19-9 6, CEA 1.8, NSE 11.9, tPSA 0.025 i fPSA 0.021 uredni.

U dnevnom profilu glikemija pri prijemu prisutne izrazito nestabilne: od 1.9 mmol/l do 30 mmol/l, HbA1c 6.7%, Bazna vrednost C-peptida suprimovana < 3 pg/ml. Anti GAD At u toku.

EKG NALAZ: s.r, 92/min, bez promena u T talasu i ST segmentu.

RTG SRCA I PLUĆA: Ne vide se sigurni znaci konsolidacije u plućnom parenhimu. CF sinusi slobodni. Hemidijafragme uredno konturisanane. Hilusne senke vaskularne, uredne veličine. Srčano-sudovna senka u fiziološkim granicama.

KRANIOGRAM: U projekciji frontalne i parijetalne kosti vide se okrugle sklerotične promene promera oko 10mm, ddg. osteoblasti, sekundarni depoziti. Sellae t. je dvostruko konturisanog dna. Intraselarno se ne izdvaja patomorfološki supstrat. Klinoidi nisu premošteni.

DXA KUKA I KIČME: Tsc l. kuka -2.5, Zsc l. kuka -2.0, BMD 0.673 g/cm³; Tsc L1-L4 -3.5, L4 -4.1, Zsc L1-L4 -3.0, BMD L1-L4 0.702 g/cm³. Nalaz mineralno koštane gustine na kuku i kičmi odgovara osteoporozi.

EHO VRATA, ABDOMENA I MALE KARLICE: Štitasta žlezda je urednog položaja i veličine, homogene ehostrukture, urednog CD signala. Obostrano nekoliko cisti. Nema uvećanih regionalnih LN. Izražene aterosklerotske promene krvnih sudova vrata. Obe submandibularne i parotidne žlezde, homogene ehostrukture, bez fokalnih

promena. Jetra je urednog položaja i veličine, homogene ehostrukture, bez fokalnih promena. Žučna kesa presavijena, na zadnjem zidu vide se 3-4 hiperehogene promene, najveća promera 4mm ddg polip. Žučni vodovi nisu dilatirani. Pankreas je homogene ehostrukture, gracilne građe, bez fokalnih promena. Vaskularne strukture odgovaraju životnoj dobi. Slezina je granično veća 12.2 x 4 cm. Oba bubrega urednog položaja, veličine, hiperehogog korteksa, kortikomedularna granica se teže vizuelizira, kortikalno obostrano ciste do 7mm, promene odgovaraju hronično izmenjenom bubregu. Nema znakova kalkuloze i hidronefroze. U projekciji nadbubrega ne vide se patološke promene. U abdomenu nema slobodne tečnosti i patoloških LN. M. bešika je slabijeg tonusa, difuzno zadebljalog zida, intraluminalno vidi se talog. Prostata operisana, lokalno uredan nalaz. Retrovezikalno se ne vide slobodne tečnosti.

MSCT ENDOKRANIJUMA: U moždanom parenhimu se ne vide zone patoloških denziteta. Ventrikularni sistem i subarahnoidalni prostori su prošireni kao znak prisutnih reduktivnih promena. Obostrano na kostima kranijuma osteoblastične loptaste promene.

SCINTIGRAFIJA SKELETA: Opisane zone pojačane osteoblastne aktivnosti ne pokazuju jasne scintigrafske karakteristike sekundarnih depozita u skeletu. Potrebno je korelirati nalaz sa drugim dijagnostičkim metodama (MRI).

KONSULTACIJA GASTROENTEROLOGA: Uraditi pregled stolice na Yersiniu, Clostridium toxin A i B. Ako je rezultat negativan u terapiju uvesti th u prilogu (tokom hospitalizacije dobio 10 dana Orvagyl 2x1 tbl 10 dana). Kontrola sa novim nalazima laboratorije za 3 meseca.

KONSULTACIJA UROLOGA: Potrebno je uraditi MSCT abdomena i male karlice, kao i sci skeleta i nakon toga pacijenta prikazati uro-onkološkom konzilijumu u cilju odluke o daljem lečenju.

KONSULTACIJA NEFROLOGA: Stabilna bubrežna slabost. Savetuju se pregledi pulmologa, gastroenterologa. Sa nefrološke strane nema apsolutnih kontraindikacija za planirano kontrastno snimanje. Savetuje se aplikacija do 100 ml izoosmolarnog rastvora kontrastnog sredstva uz hidraciju i to 1 ml/kgTT/h 0.9% NaCl 10 sati pre i 10 sati posle aplikacije kontrasta uz Fluimucil 1x1200 mg tokom tri dana, kontrola azotemije posle 48-72h. Izbegavati NSAIL, aminoglikozide. Dalja dobra regulacija glikemije i tenzije. Dalje redovne kontrole nadležnog nefrologa. Th prema savetu endokrinologa higijensko dijetetski režim (hipoproteinska dijeta).

KONSULTACIJA PSIHIJATRA: Objektivno neuredne spoljašnjosti, neupadljivog držanja i ponašanja. Svestan, ispravno orijentisan u svim modalitetima. Pažnja hipertencitetna usmerena na intrapsihičke sadržaje od značaja, misaoni tok uredan, u sadržaju mišljenja dominiraju elaboracije vezane za sopstveno zdravstveno stanje i porodične odnose. Voljno nagoniski dinamizmi sniženi u smislu hipobulije. Th: Lexillum a 3mg 3x1 tbl. Nakon otpusta sa sadašnje hospitalizacije pregled i praćenje nadležnog psihijatra.

Tokom ove hospitalizacije kod pacijenta je primenjeno više različitih kombinacija intenziviranog režima insulinske terapije. Najpovoljniji efekat postignut je glulizinom i glarginom 300. Primenjen je odgovarajući dijetni režim i uz praćenje dnevnih profila glikemija, uz korigovanje doze insulina do postizanja euglikemijskih vrednosti. Tokom hospitalizacije je korigovan terapijski režim lečenja Kronove bolesti od strane gastroenterologa, i terapija aminosalicilatima je zamenjena kortikosteroidnom terapijom, U nastavku dolazi do pogoršanja glikoregulacije, što je u nastavku hospitalizacije zahtevalo dodatnu korekciju terapije za dijabetes, nakon čega je postignuto delimično poboljšanje. Verifikovana je malapsorpcija u sklopu Kronove bolesti i započeta je supstitucionna terapija. Dokazana je i sekundarna osteoporoza, te započeta terapija intravenskim bisfosfonatom uz praćenje efekta. U okviru dugotrajne upotrebe kortikosteroidne terapije evaluiran je i psihijatrijski status i postavljena dijagnoza anksioznog poremećaja. U sklopu sprovedene dijagnostike isključeno je postojanje sekundarnih depozita, nakon adenoCa prostate, ali je za kompletnu evaluaciju savetovana dodatna urološka dijagnostika i predstavljanje uro-onkološkom konzilijumu KCS.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Kronova bolest (KB) je idiopatski, hronični inflamatorni proces koji može zahvatiti bilo koji deo gastrointestinalnog trakta od usta do anusa. Približno 30% slučajeva KB uključuje tanko crevo, posebno terminalni ileum, 20% uključuje samo colon, a 45% uključuje i tanko crevo i colon. Pacijent sa ovim stanjem često ima periode simptomatskog recidiva i remisije bolesti. Karakteristična prezentacija aktivne faze bolesti zavisi od nivoa gastrointestinalnoga zahvaćenog inflamacijom, te varira od mučnine, povraćanja, abdominalnih bolova i grčeva, prolivastih stolica, gubitka u telesnoj težini i sekundarnih posledica kao što su simptomi malapsorpcije nutrijenata i vanintestinalnih sistemskih manifestacija. Doba otkrivanja bolesti je najčešće do 30. godine i kod mladih pacijenata najčešće dominira ilealna forma (1).

Patofiziologija KB odlikuje se neadekvatnim odgovorom helper ćelija Th1 tipa na antigen kao posledica defektne regulacije, te dovode do povećane produkcije proinflamatornih citokina IL-12 i TNF α i hemotakse drugih ćelija stvarajući transmuralne granulome. Etiološki činioci su genetski, mikrobn, imunološki, dijetni, vaskularni i psihosocijalni, kao i pušenje i upotreba oralnih kontraceptiva i NSAIL. Većina gena za koje se smatra da su uključeni u razvoj bolesti igraju ulogu u imunitetu sluznice (*NOD2/CARD15*, *IL23R*, *ITLNI*, *ATG16LI*, *PTPN2*...), njihovi proizvodi se nalaze na epitelu barijere sluznice i od njih može zavisiti ekspanzivnost bolesti, način ispoljavanja i komplikacije (2).

Terapijski modaliteti u lečenju KB mogu biti po tipu *step-up* ili *top-down*. Blaže forme bolesti mogu se stabilizovati *step-up* terapijom i to inicijalno 5-ami-

nosalicilatima, nutritivnom terapijom (hrana bogata vlaknima i probiotici) i određenim antibioticima (sa slabijim efektom na dužu remisiju bolesti), u nastavku kortikosteroidnom i imunomodulatornom terapijom, a kao krajnjom opcijom biološka terapija anti-TNF agentima, granulocitno-monocitna afereza i hirurške metode. Grupu pacijenata sa KB izložena većem riziku od komplikacija bolesti i težom formom bolesti treba uzeti u obzir za *top-down* terapiju. Kao prognostički faktori, sem fizikalnog nalaza, radiološke i endoskopske dijagnostike može se koristiti i fekalni kalprotektin i zapaljenski markeri (1). Loši prognostički indikatori uključuju mlađu dob u dijagnozi, perianalnu bolest, zahvatanje gornjeg GI trakta, višestruke ekstraintestinalne manifestacije, aktivnu upotrebu duvana i perforaciju (tj. enterokutanu, enterovezikalnu i/ili rektovaginalnu fistulirajuću bolest) i pojavu kolorektalnog Ca (1).

Ekstraintestinalne manifestacije KB zahvataju skoro sve organske sisteme u 20–40% pacijenata. U najčešće muskuloskeletne spadaju artritis, artralgijske, fibromijalgije i sistemske bolesti. Dermatološki se manifestuje najčešće kroz erythema nodosum, stomatitis, acrodermatitis enteropathica. Oftalmološke manifestacije obuhvataju uveitise i konjuktivitis. Pankreatogene komplikacije mogu predstavljati akutni ili hronični pankreatitis i egzokrina pankreasna insuficijencija. S obzirom na visoki protrombogeni potencijal postoji rizik za dubokom venskom trombozom i drugim KV komplikacijama (3).

Metabolički i endokrini aspekt KB može se posmatrati kroz insulinsku rezistenciju i dijabetes, lipidne abnormalnosti, metaboličku koštanu bolest, hipogonadizam, nizak rast, zakasneli pubertet i drugo. Sve manifestacije su usko povezane sa jakim inflamatornim odgovorom i kortikosteroidnom terapijom (1, 4).

Loša glikoregulacija u pacijenata sa KB često je povezana sa dužinom lečenja KB sa pratećom malapsorpcijom i terapijskim modalitetom KS terapije gde je potrebna i potrebna je veća doza antidijabetika i/ili povećanje doze insulina, a hipoglikemijske epizode mogu precipitirati malnutricija, paralelno postojanje celijakije, drugih endokrinopatija, mogući uticaj pojedinih lekova za lečenje KB (5-ASA) i postojanje nefropatije i HBI na terenu hroničnog dijabetesa (4,5).

Hiperinsulinemija, hiperglikemija i dijabetes često mogu biti posledica KS terapije (povećana stopa hepatične glukoneogeneze, inhibicije apsorpcije glukoze u adipoznom tkivu ili oštećenja insulinske aktivnosti na receptorskom i postreceptorskom nivou), ali i poremećaja Th1 odgovora (tip 1), jakog inflamatornog odgovora (tip 2) i hroničnog pankreatitisa (3c). Prema nekim studijama, rizik za razvojem bilo kog tipa dijabetesa je 2 puta veći kod pacijenata sa KB. Rizik od razvoja steroidnog dijabetesa zavisi od doze i dužine korišćenja KS, starosti, BMI i genetske predispozicije. Povećana permeabilnost intestinalne mukoze i poremećaj mikrobiote creva mogu aktivirati sistemsku inflamaciju putem limfocita Th17, što na kraju dovodi do autoimunih bolesti kao što su IBD i dijabetes mellitus tipa 1 (4, 6).

Gen *PTPN2* zadužen za proizvodnju enzima tirozin fosfataze, koji je uključen u regulaciju imunog sistema, potvrđen je specifičnim i za KB i DM1, te prema nekim studijama korišćenje određene biološke terapije za KB može dovesti do značajnog poboljšanja DM1 de novo (7). Tip 2 dijabetesa se (uz poznate faktore rizika) može ispoljiti tokom KB zahvaljujući pojačanom inflamatornom odgovoru citokina $TNF\alpha$, $TNF\beta$, IL-6, NF κ B puta i poremećaju crevne mikrobiote na terenu osnovne bolesti (6). Egzokrina pankreasna insuficijencija (EPI) u KB može postojati ukoliko je lokalizacija intestinalne bolesti na nivou ileuma, a može biti indukovana i nakon duodenalnog refluksa i autoantitela na egzokrini pankreas u određenom broju slučajeva. U okviru hroničnog pankreatitisa može indukovati i inflamatorni odgovor na endokrini pankreas i pojavu dijabetesa de novo. Sem dijabetesa, EPI i KB izazivaju malapsorpciju elektrolita, lipida, liposolubnih vitamina, proteina, ugljenih hidrata, gvožđa, cinka, vitamina B12, folne kiseline dovodeći do pothranjenosti, pada imuniteta i dehidracije (8). U pojedinim radovima spominje se i efekat tiazolidindiona na animalnim modelima na remisiju KB (9).

Etiologija osteoporoze kod IBD je multifaktorska, sa faktorima rizika koji uključuju starost, upotrebu KS, neuhranjenost, malapsorpciju i nedostatak vitamina D i K i kalcijuma, hroničnu inflamaciju i druge sekundarne uzroke. Relativni rizik za razvojem osteoporotske frakture je 40% veći kod pacijenata sa IBD u odnosu na opštu populaciju, dok prevalenca osteoporoze u IBD, zavisno od studija, iznosi 18–42%. Prednizolon, prednizon i metilprednizolon zbog sistemskih efekata imaju veći uticaj na razvoj osteoporoze, dok budesonid ispoljava lokalni intestinalni efekat sa malom sistemskom bioraspoloživostu. Američka gastroenterološka asocijacija (AGA) preporučuje DXA skrining kod pacijenata sa inflamatornom bolešću creva sa jednim ili više faktora rizika: istorija vertebralnih fraktura, postmenopauzalno, muškarci starijih godina, hronična terapija KS ili prisutni hipogonadizam. Ako je početni DXA nalaz uredan, AGA preporučuje ponovno testiranje za 2–3 godine. Godine starosti, dužina IBD, atraumatska fraktura i KS terapija su neki od faktora koji utiču na primenu modaliteta terapije osteoporoze. Sem supstitucione nadoknade Ca i vitamina D, u terapiju je savetovan bisfosfonat, rPTH, HRT, denosumab, a povećanje mineralno koštane gustine se beleži i uvođenjem terapije anti- $TNF\alpha$ (efektom na smanjenje nivoa OPG tokom koštanog remodelovanja) (4,10).

U pacijenata sa KB vrednost LDL holesterola je niža u poređenju sa zdravim pojedincima, što se pripisuje malapsorpciji žučne kiseline koja dovodi do paralelne stimulacije sinteze holesterola, degradacije holesterola i ekspresije LDL receptora u jetri, a neto efekat je značajno smanjenje LDL holesterola. Pored toga, nivoi lipoproteina (a) su povećani, a apolipoprotein A-1 i apolipoprotein B smanjeni, što zajedno može dovesti do povećanja rizika od tromboze (4).

Hronična inflamacija može inicirati poremećaj na nivou HHG osovine uzrokujući hipogonadizam, dok se efekat na rast i zakasneli pubertet može i kombinovano

ispoljiti zbog hipogonadizma, inflamacije, malnutricije i KS terapije (do 37% ne dostignu očekivanu visinu nakon detinjstva). 5-ASA mogu imati određen efekat na fertilitet kroz oligospermiju (4,11).

Druge endokrine manifestacije tokom KB: 1) broj enteroendokrinih ćelija u KB povećan, više studija je pokazalo povećanje specifičnih markera kao što je hromogranin A i GLP-1 koji može imati uticaj u smanjenju apetita i ubrzanom pražnjenju želuca; 2) manifestacije kod žena tokom menstrualnog ciklusa i trudnoće mogu pogoršati kliničku sliku KB, što se može pripisati jakom inflamatornom odgovoru u KB (12,13). Kako se prema pojedinim autorima KB opisuje kao autoimuni poremećaj i poremećaj balansa između Th1 i Th2 imunog odgovora (sa prevagom Th1 odgovora), kao komorbiditeti se mogu javiti Grejvsova bolest, Hashimoto tireoiditis, tip 1 dijabetesa, celijakija, PCOS, vitiligo, multipla skleroza, reumatoidni artritis i druge.

Mentalne bolesti su češće sa dužim stažom KB, niskim BMI, malnutricijom i KS terapijom. Varijetet psihijatrijskih bolesti može biti od anksioznosti, depresije, insomnije, demencije do psihoza (14). Na terenu pogoršanja opšteg stanja ovih pacijenata, dugotrajna upotreba i sistemska upotreba KS terapije mogu često uvesti pacijenta u stanja akutnih psihoza.

U prikazanom slučaju se radi o pacijentu sa Kronovom bolešću i komplikacijama iste, dijabetesom nejasne geneze i njegovim komplikacijama.

Hronološki posmatrano, primarno je postavljena dijagnoza KB (enteritis regionalis) i započeto lečenje. Primenjeni terapijski režim može odgovarati *top-down* modelu uz primenu 5-ASA i prednizona prvih 10 godina, te od 2014. do 2018. godine bez sistemskih glukokortikoida i uvođenje lokalnih intestinalnih oblika – budesonida, a potom prethodne godine povratak na 5-ASA preparate u fazi remisije. Kako je tokom hospitalizacije aktuelna aktivna faza bolesti pacijentu je vraćen prednizon u terapiju. Trenutno su prisutne muskuloskeletne, pankreatogene, suspektne oro-kutane i psihijatrijske ekstraintestinalne manifestacije bolesti.

Precipitirajući faktor za nastanak HBI može biti upotreba KS i loše regulisan dijabetes sa pojavom nefropatije. Anamnestički podatak o tadašnjoj hipokalemiji može biti uzrokovan zbog više činilaca – od teške malapsorpcije, dijareja, povraćanja, HBI, ali se sa sigurnošću ne može reći jasan uzrok jer je pacijent više godina unazad i tokom ove hospitalizacije bez elektrolitnog disbalansa, a isključen je poremećaj funkcije kore nadbubrega.

Dijabetes je nastao nakon 7 godina od postavljanja dijagnoze KB, te ostaje otvoreno pitanje etiopatogeneze dijabetesa, a imajući u vidu da je pacijent pre dijagnostikovanog DM imao povišenu TT, a da je oko godinu i po dana bio na terapiji OAD i u isto vreme primao KS terapiju, malo je verovatno da ima tip 1 dijabetesa (autoantitela nisu aktuelno dostupna iz tehničkih razloga). S obzirom na to da je mala endogena insulinska rezerva (a pre dijabetesa pacijent je bio gojazan), i imajući u vidu

starosnu dob pacijenta dijabetes je najverovatnije sekundarnog porekla (KS terapija), sekundarni neuspeh OAD kod DM2 ili pankreatogeni dijabetes uzrokovan egzokrinom pankreasnom insuficijencijom.

Zbog malapsorpcije uveden je preparat gvožđa i vitamin B12, kako postoji insuficijencija egzokrinog pankreasa razmatra se uvođenje i kompleksa enzima u oralnoj formi, dok je problem nadoknade zbog hipoproteinemije ostao otvoren zbog postojeće dijabetesne nefropatije. Postojanje istovremene gluten senzitivne enteropatije se sa gastroenterološke strane ne može isključiti – anamnestički podatak, a planirana je dodatna evaluacija imunoloških nalaza zbog mogućeg uticaja u hipoglikemijskim epizodama.

Na terenu dugogodišnje KS terapije (prednizon + budesonid tokom 14 godina), inflamatornog odgovora KB, malapsorptivnog sindroma, postojećeg dijabetesa i aktuelnog BMI, pacijent ima osteodenzitometrijski verifikovanu osteoporozu (isključeni drugi najčešći sekundarni uzroci). S obzirom na najveći udeo koji svakako ima terapija KS, čemu u prilog idu i povišeni markeri koštanog remodelovanja (high-turnover oblik). Shodno preporukama, a kako je tokom hospitalizacije vraćen prednizon u terapiju započeta je terapija ibandronatom iv (jednom na tri meseca) uz supstituciju Ca i vitamina D, a u slučaju nepostizanja adekvatnog rezultata u nastavku je planirano uvođenje potentnijeg leka za osteoporozu.

Kod našeg pacijenta takođe postoji povišen lipoprotein (a) uz uredan ostatak lipidograma, što je u skladu sa literaturnim podacima o lipidnom statusu u IBD, te je iz istog razloga uvedena manja doza niskopotentnog statina uz praćenje efekta, a zbog prokoagulabilnog stanja nastavljena primena acetilsalicilata, sve sa ciljem redukcije KV rizika.

Prethodno je isključena dijagnoza jatrogenog hipokortizma, autoimuna distireoza i hipogonadizam, dok su IGF-1 nalaz, anti GAD At i antitela na celijakiju i SLE u toku (trenutno nedostupno iz tehničkih razloga).

Može se zaključiti da nezadovoljavajuća glikoregulacija pacijenta nastaje kao posledica svih intestinalnih i ekstraintestinalnih komponenti KB, postojanja mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa i neadekvatne komplikacije psihički izmenjene ličnosti. Sa druge strane, loša regulacija KB i vrlo kratki periodi remisije mogu se pripisati povećanjem broja ekstraintestinalnih komponenti bolesti i postojanju loše regulisanog dijabetesa na intenziviranom režimu insulinske terapije, a koji je sam po sebi loš prognostički faktor. Step en smanjenja mineralno koštane gustine zahteva dugogodišnju terapiju, pokušaj ukidanja KS (uz primenu drugih modaliteta terapije KB) i poboljšanje statusa svih komorbiditeta, a sa ciljem sprečavanja pojave traumatskih fraktura. Iz svih razloga neophodne su česte kontrole i multidisciplinarni pristup lečenju ovih bolesti.

Tabela 1. Glikoregulacija pacijenta

	na prijemu sa terapijom 5-ASA	u nastavku na terapiji 5-ASA	uvođenje prednizona	na otpustu terapija predizonom
Insulinska terapija (i.j.)	NovoRapid FlexPen 4+4+4 Toujeo SoloStar 14	NovoRapid FlexPen 6+6+4 Toujeo SoloStar 12	Apidra SoloStar 6+6+4 Toujeo SoloStar 12	Apidra SoloStar 4+4+4 Toujeo SoloStar 20
Profil glikemija (mmol/l)	11.1, 5.4, (2.5), 4.5, 17.2	7.7, 5.2, 4.8, 8.7	11.5, 7.0, 14.7, 12.5	4.3, 4.4, 6.4, 6.9

Tabela 2. Laboratorijski nalazi pacijenta

<i>NALAZ</i>	<i>REZULTAT</i>
Fe (11–30 umol/l)	7.0
Ca ⁺⁺ (1.12–1.32 mmol/l)	1.22
vitamin D (>75 nmol/l)	55.3
vitamin B₁₂ (187–883 pg/ml)	205.0
s-proteini (62–81 g/l)	53
lipoprotein (a) (0–75 nmol/l)	184.7
pankreasna amilaza (15–50 U/l)	13
lipaza (0–60 U/l)	10
fibrinogen (1.9–4.3 g/l)	6.5
C-peptid (1.1–4.4 ng/ml)	0
osteokalcin (14–42 ng/ml)	49.91
beta cross laps (< 0.704 ng/ml)	1.13
kortizol (101–536 nmol/l)	381
TSH (0.27–4.2 mIU/l)	3.74
testosteron (9.9–27.8 nmol/l)	24.44
kalprotektin (50–150 µg/g)	569.2

LITERATURA

1. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(4): 481–517.
2. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008; 40(8): 955–962.
3. Peyrin-Biroulet L, Loft us EJ, Colombel J et al. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Infl Ann Bowel Dis.* 2011; 17: 471–478.
4. Tigas S, Tsatsoulis A. Endocrine and metabolic manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gast.* 2012; 25: 37–44.
5. Stamatiades G, Echouffo-Tcheugui JB, Garber JR. Sulfasalazine-induced hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes and end-stage renal disease. *AACE Clin Cas Rep.* 2018; 4(6): e496.
6. Kang EA, Han K, Chun J. Increased Risk of Diabetes in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *J Clin Med.* 2019; 8: 343.
7. Timper K, Hruz P, Beglinger C. Infliximab in the Treatment of Crohn Disease and Type 1 Diabetes. *Diab Car.* 2013; 36(7): e90–e91.
8. Singh VK, Haupt MU, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *Wor J Gast.* 2017; 23(39): 7059–7076.
9. Jurjus A, Eid A, Kattar SA, et al. Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clin.* 2016; 5:16–24.
10. Ali T, Lam D, Bronze MS, et al. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009; 122(7): 599–604.
11. Peppercorn MA. Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease. UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
12. Moran GW, Pennock J, McLaughlin JT. Enteroendocrine cells in terminal ileal Crohn's disease. *Jour Cr Col.* 2012; 6: 871–880.
13. Rolston VS, Boroujerdi L, Long MD, et al. The Influence of Hormonal Fluctuation on Inflammatory Bowel Disease Symptom Severity-A Cross-Sectional Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(2): 387–393.