

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

ACADEMIE SERBE DES SCIENCES ET DES ARTS

GLAS

CDXXX

CLASSE DES SCIENCES MEDICALES

№ 52

Rédacteur
DRAGAN MICIĆ
Membre régulier de l'Académie

BELGRADE
2020

ISSN 0371-4039

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

Г Л А С

CDXXX

ОДЕЉЕЊЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЊИГА 52

У р е д н и к
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД
2020

Издавач
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Никола Стевановић

Лектор
Невена Ђурђевић

Коректор
Марија Алексић Шљука

Тираж
300

Штампа
Colorgrafx, Београд

РАДОВИ САОПШТЕНИ НА НАУЧНОМ СИМПОЗИЈУМУ
„НОВИНЕ У ЕНДОКРИНОЛОГИЈИ”,
одржаном у САНУ, 16. децембра 2019. године

САДРЖАЈ – CONTENT

Увод – Драган Мицић	9
Небојша Лалић <i>Савремена терапија типа 2 дијабетеса: достигнућа и дилеме</i>	11
Nebojša Lalić <i>Contemporary treatment of type 2 diabetes: achievements and dilemmas</i>	21
Ђ. Мацут, И. Божић-Антић, Ј. Бјекић-Мацут, С. Огњановић, О. Станојловић, Д. Војновић Милутиновић, Д. Мицић <i>Неалкохолна масна болест јетре и синдром полицистичних јајника: да ли постоји повезаност?</i>	23
Ђ. Macut, I. Božić-Antić, J. Bječić-Macut, S. Ognjanović, O. Stanojlović, D. Vojnović Milutinović, D. Micić <i>Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome: is there a connection?</i>	41
Катарина Лалић <i>Новине у лечењу липидних поремећаја</i>	43
Katarina Lalić <i>Novelties in the treatment of lipid disorders</i>	54
Драган Мицић <i>Поновно добијање у телесној тежини: механизми настанка и терапијски приступ</i>	57
Dragan Micić <i>Body weight regain: mechanisms of occurrence and therapeutic approach</i>	70
Милан Петаков <i>Савремени концепт хипофизитиса</i>	73
Milan Petakov <i>Contemporary concept of hypophysitis</i>	81
Светлана Вујовић <i>Утицај гонадних стероида на кардиоваскуларне болести у менопаузи и инволутивном хипоандрогенизму</i>	83
Svetlana Vujiović <i>Influence of gonadal steroids on cardiovascular diseases in the menopause and involutive hypoandrogenism</i>	91
Снежана Половина <i>Гојазност и репродуктивни систем код мушкараца</i>	93
Snežana Polovina <i>Obesity and male gonadal function</i>	108

Мирјана Шумарац-Думановић <i>Фенотипови у гојазности и њихова парадоксална повезаност са кардиоваскуларним болестима</i>	109
Mirjana Šumarac-Dumanović <i>Phenotypes in obesity and their paradoxical connection with cardiovascular diseases</i>	122
Милош Жарковић <i>Новине у лечењу Гревјсове болести</i>	123
Miloš Žarković <i>Novelties in treatment of Graves' disease</i>	131
Александра Јотић <i>Гојазност у гестацијском дијабетесу: ризик за кардиоваскуларно обољење</i>	133
Aleksandra Jotić <i>Obesity in gestational diabetes: risk for cardiovascular disease</i>	138
Александра Кендерешки <i>GLP-1 аналози у терапији гојазности</i>	139
Aleksandra Kendereški <i>GLP-1 analogues in treatment of obesity</i>	149
Милена Митровић <i>Глукозни метаболизам и метаболички синдром код болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа</i>	151
Milena Mitrović <i>Glucose metabolism and metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease</i>	157
Срђан Поповић, Драшко Гостиљац, Саша Илић <i>Да ли је витамин Д нови хормон?</i>	159
Srđan Popović, Draško Gostiljac, Saša Ilić <i>Is vitamin D a new hormone?</i>	167
Весна Димитријевић-Срећковић <i>Медитеранска исхрана у превенцији и лечењу депресије код гојазних</i>	169
Vesna Dimitrijević-Srećković <i>Mediterranean diet in the prevention and treatment of depression in obese people</i>	187
Саша П. Раденковић <i>Супклинички поремећаји функције штитне жлезде код старијих</i>	189
Saša P. Radenković <i>Subclinical thyroid dysfunction in the elderly population</i>	196

УВОД

У Српској академији наука и уметности 16. децембра 2019. године одржан је Научни симпозијум „Новине у ендокринологији“, у организацији Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Симпозијум је организовао академик Драган Мицић, председник Одбора за ендокринологију и факторе спољашње средине САНУ. Академик Владимир С. Костић, председник САНУ, отворио је Симпозијум и поздравио предаваче и слушаоце. У раду Симпозијума учествовало је 16 изврских предавача, академика и ендокринолога са Универзитета у Београду, Новом Саду и Нишу. Током Симпозијума, кроз предавања учесника, изнете су новине у области ендокринологије за различита патолошка стања и болести у овој области. На завршетку Симпозијума донета је одлука да сви предавачи доставе своја предавања како би се публиковала у *Гласу Одељења медицинских наука САНУ*.

Као организатор Научног симпозијума и уредник овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, желим да се захвалим свим учесницима Симпозијума на достављеним текстовима и прецизном поштовању рокова.

Објављивањем овог броја *Гласа Одељења медицинских наука*, саопштења са Научног симпозијума „Новине у ендокринологији“ постају доступна широј научној јавности, чиме испуњавамо једну од мисија САНУ.

Уредник
академик Драган Мицић

МИРЈАНА ШУМАРАЦ-ДУМАНОВИЋ*

ФЕНОТИПОВИ У ГОЈАЗНОСТИ И ЊИХОВА ПАРАДОКСАЛНА ПОВЕЗАНОСТ СА КАРДИОВАСКУЛАРНИМ БОЛЕСТИМА

С а ж е т а к. – Гојазност, високо распрострањено стање, хетерогено је у погледу утицаја на ризик од кардиоваскуларних болести (КВБ). Епидемиолошка запажања и метаболичка испитивања доследно показују да је нагомилавање вишка висцералне масти повезано са повећаним ризиком од КВБ, нарочито срчане инсуфицијенције (СИ) и коронарне срчане болести (КВ), као и са неколико метаболичких и инфламаторних процеса. Иако постоје најмање два главна фенотипа (метаболички здрави и метаболички нездрави) гојазних особа, кардиометаболички ризик међу популацијом ових пацијената се веома разликује. Концепт фенотипа гојазности подразумева различит приступ процени односа између гојазности и кардиометаболичких болести. Механизми преко којих гојазност повећава ризик од КВБ укључују промене у саставу тела које могу утицати на хемодинамику и изменити структуру срца. Проинфламаторни цитокини, створени у самом масном ткиву, могу да изазову дисфункцију срца и да подстакну стварање атеросклеротских плакова. Када гојазност и СИ или КВ коегзистирају, особе с гојазношћу првог степена имају повољнију прогнозу у поређењу са особама са нормалном или ниском телесном масом. Овај феномен је назван „парадокс гојазности“⁴. Гојазност је дефинисана као вишак масне масе (ММ), али особе са гојазношћу обично имају и повећану количину немасне масе (НМ). Повећање НМ може објаснити део парадокса гојазности јер је повезан са побољшаном кардиореспираторном кондицијом (фитнес)(КРФ), главном одредницом клиничких исхода у општој популацији, и посебно код особа са КВБ, укључујући СИ. Иако је повишена, НМ има већи прогностички значај у СИ у поређењу са ММ, код пацијената са КВ вишак ММ може да има протективни ефекат, посебно када није праћен повећаном системском инфламацијом. Међутим, још увек нису јасни механизми преко којих гојазност може повећати ризик за КВБ и како може

* Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, msumaracdumanovic@gmail.com

да има заштитне ефекте у стању постојеће КВБ, имајући у виду промену телесног састава. Међутим, сам БМИ је антропометријски концепт и може да служи само као сурогат мере за гојазност. Иако БМИ корелира са процентом телесне масти, корелација између оба параметра није довољно тачна да би истинито одражавала количину масти у телу. Важно је мерити или проценити и КРФ, па и применити потенцијалне нефармаколошке терапијске приступе вежбања и дијеталне интервенције, са циљем побољшања КРФ, па могуће и клиничких исхода.

Кључне речи: гојазност, кардиоваскуларна болест, парадокс гојазности, композиција тела, кардиореспираторна кондиција

УВОД

Преваленција гојазности се повећавала током последњих неколико деценија, достижући размере епидемије [1]. Гојазност се дефинише као вишак масне масе који нарушава здравље [1], што се најчешће дефинише одређивањем индекса телесне масе (БМИ) ≥ 30 kg/m^2 . Степен гојазности има три градације: (степен 1: БМИ = 30,0–34,9; степен 2: БМИ = 35,0–39,9; степен 3: БМИ $\geq 40,0$) ради даље стратификације здравственог ризика [2]. Сваки пети становник у Србији је гојазан, а још 35% грађана има проблема с вишком килограма, показала су истраживања Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. Учесталост гојазности расте и алармантна је, јер вишак масе масног ткива у гојазности повећава ризик од већине кардиоваскуларних болести (КВБ), метаболичких болести, попут дијабетес мелитуса типа 2 (Т2ДМ) и њихових повезаних фактора ризика (метаболички синдром). Трошкови због морбидитета и морталитета, који су последица гојазности и КВБ-а, се повећавају алармантном брзином [3]. Гојазност је снажан независни предиктор КВБ, чак и у одсуству других фактора ризика, међутим, занимљиво је да након појаве КВБ однос између високог БМИ и клиничких исхода није увек линеаран. Гојазност повећава ризик од КВБ у примарној превенцији [4]. Клиничари и истраживачи су претпоставили да ће вишак телесне масе такође бити штетан и у секундарној превенцији КВБ. Међутим, ова претпоставка није нужно тачна, јер је неколико ретроспективних и проспективних епидемиолошких студија показало потенцијално заштитни ефекат гојазности када коегзистира са КВБ – феномен назван „парадокс гојазности“ [5,6]. Парадокс гојазности највише је испитан код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом

(СИ) и коронарном срчаном болешћу (КБ), међутим, новији подаци указују да парадокс гојазности постоји и код других КВБ, као што су хипертензија [7, 12,13], атријална фибрилација [8], плућна артеријска хипертензија [9] и урођене болести срца [10]. Механизми утицаја гојазности и „парадокса гојазности“ на особе са постојећом КВБ и СИ нису сасвим јасни. Дискутабилно је колики је утицај телесног састава, па и саме кардиореспираторне кондиције (КРФ), на овај феномен.

НУТРИТИВНИ СТАТУС КОД ГОЈАЗНОСТИ: БМИ И САСТАВ ТЕЛА

Светска здравствена организација (СЗО) дефинише гојазност као вишак масног ткива које негативно утиче на здравље. Због недостатка граница специфичних за популацију за дефинисање вишка масне масе (ММ), СЗО предлаже употребу БМИ за почетну процену нутритивног статуса [1]. Међутим, СЗО упозорава да апсолутно ослањање на БМИ као меру ММ може погрешно да класификује степен ММ [1]. Индекс телесне масе не узима у обзир да ли прекомерна телесна маса потиче из различитих делова телесног састава [11] и таква ограничења су изузетно важна у оним стањима у којима промене телесне масе могу да одражавају промене у дистрибуцији састава тела. Код особа које немају КВБ, повећан БМИ је у корелацији са повећањем ММ, паралелно са повећањем немасне масе тела (НМ) [12], и може да има снажан прогностички значај [13]. Иако се појам НМ често у литератури користи за дефинисање мршаве масе (МрМ) и скелетне мишићне масе (СММ), они дефинишу различите делове састава тела [13]. НМ чини већину укупне телесне масе јер укључује укупну телесну воду (интра и екстраћелијску), кости и СММ. НМ без кости дефинише мршаву масу, мишићну (МрМ), што је можда најчешће коришћен одељак у телу када се процењује СММ код појединаца са и без КВБ. Расподела ММ има различите ефекте на КВ систем и метаболизам [14], па је одређивање његове локализације пресудни корак у идентификацији особа са сличним БМИ и ММ, али са различитим профилима ризика од КВБ. Акумулација висцералног масног ткива (ВМТ) препозната је као главни кардиометаболички фактор ризика [15], што доводи до стварања инфламаторних цитокина и адипокина са проатеросклеротским својствима. Насупрот овоме, повезаност повећаног супкутаног масног ткива (СМТ) и кардиометаболичког ризика није неопходно линеарна као за ВМТ [16]. Због важне прогностичке улоге ВМТ, његова клиничка

процена се обично врши индиректно (нпр. обим струка [ОС])[17] и треба га подстицати у рутинском клиничком и истраживачком раду. Препоручени пожељни ОС за мушкарце износи 102 цм, а за жене до 88 цм. Већа вредност ОС значи и повећан кардиометаболички ризик, независно од БМИ и укупне масе масног ткива (ММ) [17]. Обим кука (ОК) и однос ОС/ОК доприноси да се додатно стратификује ризик са граничним пресецима за мушкарце и жене $\geq 0,90$, односно $\geq 0,85$, респективно [17]. ОС може да варира у зависности од расе и етничке припадности популације која се испитује, па и њихов КВ ризик може да се разликује [17]. БМИ такође не квантификује МрМ, баш као што није у стању да квантификује степен и расподелу ММ. Иако се класична дефиниција гојазности усредсређује искључиво на вишак ММ, нови докази потврђују да је класични гојазни фенотип повезан са паралелним порастом и ММ и МрМ, укључујући и СММ [18]. Код популације са ограниченом физичком активношћу, гојазност може да се повеже са смањењем количине и /или функционалности МрМ. Смањење количине и/или функционалности МрМ је дефинисано као саркопенија [18], а када вишак ММ прати саркопенију, дефинише се као саркопенична гојазност [18]. Саркопенија и саркопенична гојазност се повезују са лошијом прогнозом и функционалном способношћу у неколико хроничних болести, као што су неки карциноми, али и срчана инсуфицијенција (СИ) [5,19].

ГОЈАЗНОСТ ПОВЕЋАВА РИЗИК ЗА НАСТАНАК СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ (СИ)

Подаци добијени из Фрамингамске студије у почетку су сугерисали да прекомерна маса и гојазност повећавају ризик од развоја СИ [19]. Иако гојазност и даље остаје снажан фактор ризика за све облике СИ, новији подаци сугеришу да гојазност посебно повећава ризик од специфичног облика СИ са очуваном ејекционом фракцијом [20]. Овај облик СИ чини скоро половину свих дијагноза СИ са ограниченим терапијским могућностима. Недавно је предложено да, пошто је прекомерна маса/гојазност тако распрострањена у овој популацији, треба развити циљане терапије за пацијенте који су истовремено гојазни и болују од СИ да би се побољшали резултати [21]. Тачни механизми СИ изазване гојазношћу нису у потпуности разумљиви, међутим, вишак ММ и НМ, који су резултат и повећаног ССМ-а и воде у телу (тј. МрМ), играју централну улогу [5]. Као што је већ у тексту спомену-

то, повећана ММ, посебно ВМТ, може да индукује синтезу неколико адипокина и проинфламаторних цитокина, одговорних за карактеристичну системску инфламацију ниског степена, која је присутна код гојазних пацијената [22]. Многи продукти масног ткива, као што је интерлеукин (ИЛ) -1 β и ИЛ- 18, имају негативне ефекте на КВ систем [22]. У животињским моделима ови цитокини индукују реверзибилну срчану дисфункцију када се примењују на здравим мишевима [23], што је покренуло и истраживања терапијских модела који циљају ове цитокине у клиничким испитивањима на пацијентима са СИ [24]. Како се гојазност обично повезује са исхраном богатом засићеним мастима и шећерима [25], то су фактори који додатно доприносе проинфламаторном стању пацијената, јер ови макронутријенти могу да активирају проинфламаторне путеве сличне горе описаним [26]. Поред штетних ефеката вишка ММ, вишак МрМ код пацијената са гојазношћу може додатно повећати ризик од срчане дисфункције, и на крају СИ. Због високих потреба за протоком крви, МрМ је одговорна за повећање волумена плазме код особа које су гојазне [27], па и повећање ударног волумена. Иако повећани ударни волумен у почетку може да се сматра потенцијално корисним јер повећава срчани рад, кад такав пораст траје током времена, радно оптерећење срчаног мишића може да резултира у почетну дилатацију леве коморе (ЛК) уз временом развој и концентричне хипертрофије ЛК, што на крају води повећаном ризику за СИ [28]. Ова срчана структура и хемодинамске неправилности могу да изазову оштећења срца, најчешће дијастолну дисфункцију уз сачувану ејекциону фракцију леве коморе. Гојазност прати и повећан притисак на крају дијастоле, притисак у десној преткомори, као и у плућима [29]. Гојазност повећава и неколико фактора ризика за СИ [30]. Повећање телесне масе посебно утиче на повећање крвног притиска, што је водећи узрок СИ [31].

ПАРАДОКС ГОЈАЗНОСТИ У СРЧАНОЈ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈИ

Иако је показано да гојазност представља један од главних фактора ризика за СИ, после дијагнозе СИ гојазност показује и неке заштитне ефекте. Овај парадоксални однос посебно је видљив код особа које имају гојазност првог степена. Парадокс гојазности код СИ прво је примећен код пацијената са узнапредовалом болешћу, где је присуство гојазности или прекомерне масе било праћено бољом прогнозом у односу на групу пацијената са СИ са нормалном или мањом телесном

масом [32]. Механизми помоћу којих гојазност побољшава прогнозу код пацијената са СИ нису у потпуности разумљиви, међутим, предложено је неколико хипотеза [5,6,33]. Посебно, повећана МрМ код гојазних појединаца може играти кључну улогу, јер је повезана са побољшаним дугорочним исходима. Једном када је утврђена СИ, вишак МрМ може омогућити виши КРФ (кардиореспираторни фитнес) [5,34] што је повезано са побољшаном прогнозом СИ, али и неколико других хроничних незаразних болести.

ГОЈАЗНОСТ ПОВЕЋАВА РИЗИК ЗА КОРОНАРНУ БОЛЕСТ

Гојазност повећава ризик од коронарне болести (КБ) повећаним стварањем атеросклеротских плакова, због веће инфилтрације макрофага и нестабилности плака. Системско нискостепено проинфламаторно стање у гојазности је вероватно одговорно за повећан ризик од КБ. Системска инфламација (процењена преко ЦРП, *CRP*) се сматрала важном у патофизиологији атеросклерозе. Недавно је доказано да ИЛ-1 β циљана антиинфламаторна терапија делује ефикасно у смањењу главних штетних догађаја на КБ код пацијената са повишеном системском инфламацијом [35]. Међутим, нециљана антиинфламаторна терапија не само да није корисна већ би могла да има и негативне ефекте [36]. Поред инфламаторне хипотезе која може да доведе до развоја КБ у гојазности, гојазност може да утиче и на друге факторе ризика за КБ, утичујући на развој дијабетеса тип 2 и дислипидемије, што онда повећава укупни КВ ризик [30].

ПАРАДОКС ГОЈАЗНОСТИ У КОРОНАРНОЈ БОЛЕСТИ

Иако је гојазност главни фактор ризика за КВБ, пацијенти са утврђеном коронарном болешћу (КБ) и вишим БМИ имају повољнију прогнозу, формирајући парадокс гојазности сличан оном који је виђен у СИ [37]. Иако механизам путем којих гојазност може бити заштитна код пацијената са утврђеном КБ није потпуно разјашњен, епидемиолошке студије сугеришу да промене телесног састава у гојазности могу да посредују неким од виђених корисних ефеката. Слично ономе што је описано код пацијената са СИ, изгледа да повећана НМ код гојазних појединаца има заштитне ефекте. Међутим, поред повећане НМ, вишак адипозитета може бити заштитни и код пацијената са утврђеном КБ, јер веће количине НМ и истовремено повећање ММ

представљају повољнију прогнозу у поређењу са особама са високом НМ и ниском ММ [38]. Овај налаз је изузетно занимљив јер сугерише да прекомерна телесна маса, праћена повећаном НМ, у ствари може да буде заштитна у стању КБ. Чини се да је гојазност посебно корисна код особа са ниским степеном системске инфламације са ЦРП < 3 мг/л [39]. Иако није познат тачан покретач одговоран за повећан ЦРП код гојазних појединаца, само масно ткиво може да ствара про-инфламаторне цитокине и допринесе системској упали ниског степена. То је подржано у литератури, показујући да пацијенти са КВБ који имају вишак ММ и низак ЦРП имају најповољнију прогнозу, што може да значи гојазност није или гојазност не мора бити штетан фактор ако није праћена системском инфламацијом. Као такав, могло би се нагађати да терапије усмерене на системску инфламацију могу да имају повољан ефекат код гојазних појединаца, независно од промена телесне масе и састава тела. Као што је претходно описано за СИ, процена КРФ је изузетно важна у дефинисању ризика од КВБ код различитих појединаца, јер БМИ, па чак и сама процена телесног састава, можда неће бити довољна [40]. Високи ЦРФ је независни предиктор за боље клиничке исходе код пацијената са утврђеном КВБ, независно од БМИ, укупне ММ или ВМТ (обим струка) [40]. Ово указује на то да побољшање КРФ треба да буде приоритет код пацијената са КВБ, чак и без очигледних промена БМИ или других антропометријских параметара.

КАРДИОРЕСПИРАТОРНИ ФИТНЕС (КРФ) У КВБ И ГОЈАЗНОСТИ

Важност процене КРФ као значајног предиктора здравствених исхода указује и на потребу да се овај параметар укључи у рутинску клиничку праксу. Директно мерење VO_2 макс (VO_{2max}) је и најпрецизнија мера КРФ, али се може и индиректно проценити на више начина (коришћењем траке или путем једначина) [41]. Побољшање КРФ утиче и на смањену смртност опште популације [42], посебно код оних који имају потврђену КВБ или имају факторе ризика за КВБ [43]. Стога је задатак клиничара да користе терапијске стратегије у циљу побољшања КРФ, коришћењем нефармаколошких и фармаколошких интервенција, појединачно или комбиновано [44]. Није примећен парадокс гојазности код пацијената са већим КРФ [33]. Физичка активност (аеробни тренинг и тренинг отпора) је можда, као део кардиолошког рехабилитационог програма (ЦР), тренутно најбољи

модалитет за побољшање КРФ [45]. Међутим, иако се не зна који је оптимални интензитет вежбања за побољшање клиничких исхода код гојазних особа и постојећом КВБ, корисни ефекти вежбања на КРФ су потврђени у неколико студија, и то посебно у оних са очуваном ејекционом фракцијом [46]. Бољи ефекти су постизани и ако је вежбање праћено и калоријском рестрикцијом [46]. Када структурирано вежбање није могуће да се спроведе, неструктурирано вежбање у облику повећања свакодневне физичке активности и смањења седентарног начина живота [47] такође је ефикасна стратегија за повећање КРФ, иако мање ефикасна од вежбања [48]. У болесника са гојазношћу и утврђеном СИ, један од главних циљева је да КРФ може да се побољша независно од промена телесне масе [45]. Ово указује на то да побољшања и КВ и не-КВ фактора могу да буду одговорна за повећање КРФ. Значајно је да је губитак масе изазван калоријским рестрикцијама такође показао побољшања у КРФ и квалитету живота код пацијената са гојазношћу и СИ, посебно са СИ и очуваном ејекционом фракцијом [49]. Ово би могло да значи да побољшање КРФ може да се постигне и механизмима који су макар делимично независни од самих промена у срчаној функцији. Ови подаци сугеришу да побољшања не-срчаних фактора, као што су смањење односа мишићне масе/масти и скелетних мишића и побољшана функционалност скелетних мишића, могу бити одговорни за побољшања која су примећена код пацијената који су изгубили на телесној маси [18, 50]. Фармаколошке стратегије одобрене за лечење гојазности су ретко испитиване код пацијената са утврђеном КВБ, јер већина клиничких испитивања не укључује ову популацију. Вероватно да би ове мере имале и корисне ефекте, чак и код пацијената са КВБ, међутим, у овом тренутку је потребно додатно истраживање пре него што би такве стратегије могле да се препоруче и примене у широком спектру појединаца у клиничкој пракси. Интересантна су запажања код пацијената који су ненамерно изгубили у телесној маси. И код СИ и код КБ, ненамерни губитак телесне масе доводи до лошијих клиничких исхода [51]. Иако механизми овог погошања нису у потпуности јасни, ненамерни губитак телесне масе је обично праћен смањењем ММ, и што је још важније, смањењем НМ, што повећава ризик за кахексију и саркопенију, чак и код гојазних особа [51]. Из таквих разлога, ненамерно мршављење увек треба пратити и контролисати, независно од почетне телесне масе и БМИ.

ЗАКЉУЧАК

Прекомерна телесна маса и гојазност су снажни фактори ризика за развој КВБ, нарочито СИ и КБ. Иако тачни механизми који повезују гојазност и развој ових стања нису потпуно разјашњени, способност масног ткива је да се шири и ствара проинфламаторне цитокине који могу директно да наруше срчану систолну и дијастолну функцију и да утичу на формирање атеросклеротских плакова. Промене у саставу тела које су типичне за гојазност могу такође да доведу до почетних хемодинамских и структурних промена срца. Међутим, када постоји гојазност и СИ или КВБ, прогноза код пацијената са гојазношћу изгледа повољнија у поређењу са онима са нормалном или мањом телесном масом, посебно у условима смањеног КРФ. Треба напоменути да присуство парадокса гојазности не треба посматрати као промоцију гојазности у општој популацији или код оних особа без утврђене КВБ. У ствари, ако се спречи развој гојазности, можда се не би развила ни специфична КВБ, што би омогућило дужи и здравији живот без КВБ. Повећана количина немасне масе (НМ) у особа са типичним фенотипом за гојазност је главни покретач повећаног КРФ. Већи КРФ утиче на боље преживљавање и може делимично да објасни корисне ефекте гојазности. Појединци са смањеним количинама НМ (саркопенија), чак и у стању гојазности (саркопеничне гојазности), имају лошији КРФ. Такви резултати сугеришу да стратегије које могу да повећају НМ, попут вежбања и нутритивних интервенција могу да представљају ефикасне терапијске стратегије. Јасно је да су потребне дугорочне студије које истражују ефекте таквих интервенција на клиничке исходе да би се примениле у клиничкој пракси.

ЛИТЕРАТУРА:

- World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. *WHO Media Cent.* 2016. Available from: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
- Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(5):822–31. doi:10.1377/hlthaff.28.5.822.

- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. European guidelines for obesity management in adults. *Obesity facts*, 2015; 8(6), 402-424.
- Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):266–279. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001
- Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142–150. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003
- Kotsis, V, Tsioufis, K, Antza, C, Seravalle, G, Coca, A., Sierra, C, ... & Redon, P. Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European society of hypertension working group of obesity, diabetes and the high-risk patient and european association for the study of obesity part b obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *Journal of hypertension*, 2018; 36(7), 1441-1455.
- Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The “obesity paradox” in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2869–2878. doi:10.1093/eurheartj/ehw124
- Agarwal M, Agrawal S, Garg L, Lavie CJ. Relation between obesity and survival in patients hospitalized for pulmonary arterial hypertension (from a nationwide inpatient sample database 2003 to 2011). *Am J Cardiol*. 2017;120:489–493. doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.051
- Brida M, Dimopoulos K, Kempny A, et al. Body mass index in adult congenital heart disease. *Heart*. 2017;103(16):1250–1257. doi:10.1136/heartjnl-2016-310571
- Prado CM, Gonzalez MC, Heymsfield SB. Body composition phenotypes and obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18: 535–551. doi:10.1097/MCO.0000000000000216
- Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4):443–455. doi:10.1016/j.mayocp.2016.01.008
- Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(8):940–953. doi:10.1177/0148607114550189
- Després J-P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301–1313. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264
- Carbone, S., Canada, J. M., Billingsley, H. E., Siddiqui, M. S., Elagizi, A., & Lavie, C. J. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?. *Vascular Health and Risk Management*, 2019; 15, 89-100.
- Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103–113. doi:10.1016/j.pcad.2018.06.004

- World Health Organization. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8–11 December 2008*. World Health Organization; 2011.
- Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity and Cachexia. *Curr Probl Cardiol* In press 2019. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006
- Emami A, Saitoh M, Valentova M, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1580–1587. doi:10.1002/ejhf.1304 38. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305–313. doi:10.1056/NEJMoa020245
- Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129–1142. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.081
- Obokata M, Reddy YN, Pislaru S, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6–19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
- Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, Dinarello CA, Van Diepen JA, van Diepen JA. Cytokine IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease : focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*. 2015;75(2):280–290. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.005
- Toldo S, Mezzaroma E, O'Brien L, et al. Interleukin-18 mediates interleukin-1-induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2014;306(7):1025–1031. doi:10.1152/ajpheart.00795.2013 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2018;11:8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
- Carbone S, Mauro AG, Mezzaroma E, et al. A high-sugar and high-fat diet impairs cardiac systolic and diastolic function in mice. *Int J Cardiol*. 2015;198:66–69. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.136
- Reynolds CM, McGillicuddy FC, Harford KA, Finucane OM, Mills KHG, Roche HM. Dietary saturated fatty acids prime the NLRP3 inflammasome via TLR4 in dendritic cells-implications for diet-induced insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(8):1212–1222. doi:10.1002/mnfr.201200058
- Alpert MA, Alexander JK, editors. *Hemodynamics Alterations with Obesity in Man. The Heart and Lung in Obesity*. New York: John Wiley & Sons; 1998.
- Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1997;80(6):736–740.

- Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes*. 2012;2012:505274. doi:10.1155/2012/505274
- Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2017;15(1):45–56. doi:10.1038/nrcardio.2017.108
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the american heart association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
- Padwal R, Mcalister FA, McMurray JJV, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction : a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond)*. 2013;38(8):1110–1114. doi:10.1038/ijo.2013.203
- Parto P, Lavie CJ, Arena R, Bond S, Popovic D, Ventura HO. Body habitus in heart failure: understanding the mechanisms and clinical significance of the obesity paradox. *Future Cardiol*. 2016;12:639–653 In press. doi:10.2217/fca-2016-0029.
- Ventura HO, Carbone S, Lavie CJ. Muscling up to improve heart failure prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1588–1590. doi:10.1002/ejhf.1314
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2018:NEJMoa1809798 Doi:10.1056/NEJMoa1809798
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368:666–678. doi:10.1016/S0140-6736(06)69251-9
- Lavie C, De Schutter A, Patel D, Artham S, Milani R. Body composition and survival in stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1374–1380. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.037
- De Schutter A, Kachur S, Lavie CJ, Boddepalli RS, Patel DA, Milani RV. The impact of inflammation on the obesity paradox in coronary heart disease. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(11):1730–1735. doi:10.1038/ijo.2016.125
- McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):443–451. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.013
- Manfre MJ, Yu GH, Varmá AA, Mallis GI, Kearney K, Karageorgis MA. The effect of limited handrail support on total treadmill time and the prediction of VO2 max. *Clin Cardiol*. 1994;17(8):445–450.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024–2035. doi:10.1001/jama.2009.681

- Oktaay AA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Parto P, Pandey A, Ventura HO. The interaction of cardiorespiratory fitness with obesity and the obesity paradox in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):30–44. doi:10.1016/j.pcad.2017.05.005
- Wedell-Neergaard A-S, Lang Lehrskov L, Christensen RH, et al. Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab*. 2018. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.007
- Lavie CJ, Ozemek C, Arena R. Bringing cardiac rehabilitation and exercise training to a higher level in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(12):1444–1446. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.073
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1943–1955. doi:10.1056/NEJMoa1616338
- Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained physical activity, not weight loss, associated with improved survival in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1094–1101. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.011
- Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124(5):799–815. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312669
- Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*. 2016;315(1):36. doi:10.1001/jama.2015.17346
- Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):265–274. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.055
- Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):487–491. doi:10.1007/BF02982710

Mirjana Šumarac-Dumanović

PHENOTYPES IN OBESITY AND THEIR PARADOXICAL
CONNECTION WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

S u m m a r y

Obesity, a highly prevalent condition, is heterogeneous with regard to its impact on cardiovascular disease (CVD) risk. Epidemiological observations and metabolic investigations have consistently demonstrated that the accumulation of excess visceral fat is related to an increased risk of CVD, particularly heart failure (HF) and coronary heart disease (CHD), as well as several metabolic and inflammatory changes. Although there are at least two main phenotypes (metabolically healthy and metabolically non-healthy) of individuals with established obesity, the cardiometabolic risk amongst these patients' populations extremely distinguishes. The concept of obesity phenotypes encompasses a different approach to evaluating the relationship between obesity and cardiometabolic diseases. The mechanisms through which obesity increases CVD risk involve changes in body composition that can affect hemodynamics and alters heart structure. Pro-inflammatory cytokines produced by the adipose tissue itself which can induce cardiac dysfunction and can promote the formation of atherosclerotic plaques. When obesity and HF or CHD coexist, individuals with class I obesity present a more favorable prognosis compared to individuals who are normal or underweight. This phenomenon has been termed the "obesity paradox." Obesity is defined as an excess fat mass (FM), but individuals with obesity typically also present with an increased amount of lean mass (LM). The increase in LM may explain part of the obesity paradox as it is associated with improved cardiorespiratory fitness (CRF), a major determinant of clinical outcomes in the general population, but particularly in those with CVD, including HF. While increased LM is a stronger prognosticator in HF compared to FM, in patients with CHD excess FM can exert protective effects particularly when not associated with increased systemic inflammation. It is still not clear mechanisms through which obesity may increase the risk for CVD, and how it may exert protective effects in the setting of established CVD, with a focus on body composition. However, BMI is an anthropometric concept and therefore serves only as a surrogate measure for fatness. Although BMI correlates with percentage body fat, the correlation between both parameters is not sufficiently accurate to truthfully reflect the amount of fat in the body. It is of importance of measuring or estimating CRF and the potential non-pharmacologic therapeutics, such as exercise training and dietary interventions, aimed at improving CRF and perhaps clinical outcomes.

Keywords: obesity, cardiovascular disease, obesity paradox, body composition, cardiorespiratory fitness