

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 кардиоваскулне 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



ДРАГАН МИЦИЋ\*

## ПОНОВНО ДОБИЈАЊЕ У ТЕЛЕСНОЈ ТЕЖИНИ: МЕХАНИЗМИ НАСТАНКА И ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП

С а ж е т а к. – Терапијски циљ у борби против гојазности је губитак телесне тежине и одржавање постигнуте тежине. Терапијска корист у лечењу појединих компликација гојазности се постиже са различитим опсезима губитка телесне тежине. Превенција поновног добијања у телесној тежини је важан терапијски циљ. Одржавање телесне тежине је омогућено интеракцијом различитих чиниоца који обухватају хомеостатске механизме, факторе спољашње средине и факторе понашања. Нормална физиолошка реакција организма након губитка телесне тежине фаворизује њен поновни пораст и стога јединка, да би одржала своју телесну тежину, мора да прилагоди своје понашање како би се супротставила физиолошким механизмима организма који воде поновном гојењу. Целуларност и метаболичке карактеристике масног ткива после губитка телесне тежине након рестрикције уноса енергије могле би да објасне биолошку побуду за добијањем телесне тежине за време њеног одржавања и динамичког периода поновног добијања у телесној тежини. Губитак масне телесне масе након губитка телесне тежине доводи до смањења адипоцита. Смањење адипоцита је праћено ћелијским стресом, инфламацијом, изменама у лучењу адипокина и редукованом липолизом. Током смањења адипоцита долази до изостанка ремоделовања екстраћелијског матрикса, те настаје механички стрес између смањених адипоцита и прекомерног ћелијског матрикса, што доводи до инхибиције липолизе и ослобађања слободних масних киселина из адипоцита. Особе код којих у првим недељама након губитка телесне тежине постоји висок степен активности леукоцита имају повећани ризик за поновно добијање у телесној тежини, док особе које имају резистенцију за развој инфламације масног ткива имају снижен ризик за поновно добијање у телесној тежини. Ове чињенице указују на могућност постојања обзогомене меморије услед присуства инфламације у масном ткиву уз пратећи механички стрес. Као стратегијске мере које су усмерене према

---

\* Одељење медицинских наука САНУ, Београд. и-мејл: micicd@eunet.rs

масном ткиву а односе се на превенцију поновног добијања у телесној тежини наводе се: повећање физичке активности; повећање садржаја протеина у исхрани; примена одређених лекова против гојазности; замена obroka; примена суплемената у исхрани; продужена нега после периода губитка телесне тежине и свакодневна контрола телесне тежине.

*Кључне речи:* поновно добијање у телесној тежини, адипоцити, примена дијете и физичког вежбања, лекови за гојазност

## УВОД

У току природног развоја гојазности, до добијања сувишне телесне тежине обично долази током средњих година живота. Намерни губитак телесне тежине је најчешће делимично успешан, док у већини случајева долази до њеног поновног повећања. У борби против гојазности терапијски циљ је губитак телесне тежине и одржавање постигнутог губитка телесне тежине [1]. Под успешним одржавањем изгубљене телесне тежине се подразумева намерни губитак телесне тежине који је већи или једнак 10% почетне телесне тежине и који се одржава за више или једнако од годину дана [2]. Показано је да је најмањи повратак телесне тежине у првој години након иницијалног губитка (преко 25%), док је највећи после пет година од иницијалног губитка и износи преко 75% [3]. Упоређивање различитих терапијских приступа за снижење телесне тежине показало је да се након првих шест месеци терапијског поступка најефикаснијим показао метод примене дијете са врло ниским садржајем калорија (Very Low energy diet) [4].

### *Утицај губитка телесне тежине на коморбидитете у гојазности*

Постизање терапијске користи у лечењу појединих компликација гојазности се постиже са различитим опсезима губитка телесне тежине, тако да нпр. за превенцију дијабетеса треба 3–10% губитка телесне тежине; за хипертензију 5–15%; за дислипидемију 3–15%; за хипергликемију (повишен ХБА1ц) 3–15%; за NAFLD 10%; за *sleep apnea* 10%; за остеоартритис 5–10%; за стрес инконтиненцију 5–10%; за гастроезофагеални рефлукс код мушкараца 10%, код жена 5–10% и за болест полицистичних оваријума (PCOS) 5–15% [5].

*Дефиниције поновног добијања у телесној тежини*

Превенција поновног добијања у телесној тежини након снижења телесне тежине различитим терапијским маневрима представља један од највећих изазова у терапијском приступу за лечење гојазности [6]. Постоје различите дефиниције поновног добијања у телесној тежини након постигнуте редукције телесне тежине: као било које добијање телесне тежине; добијање 10 и више кг у односу на пад; повећање ВМИ за 5 кг/м<sup>2</sup> или више у односу на пад; добитак у телесној тежини тако да је ВМИ 35 кг/м<sup>2</sup> после успешног губитка у телесној тежини; повећање за више од 25% у телесној тежини у односу на тежину која је постигнута током губитка телесне тежине; у болесника са дијабетесом типа 2 било које повећање телесне тежине након постигнуте ремисије дијабетеса [7]. Постоји процентно израчунавање постигнуте телесне тежине након почетног губитка телесне тежине којим се могу раликовати особе које одржавају телесну тежину, за разлику од оних које поново добијају у телесној тежини, при чему се користе следећи параметри: иницијална телесна тежина; постигнута телесна тежина након губитка у тежини и финална телесна тежина, постигнута након периода одржавања. Постоје три врсте прорачуна: А – по коме се финална телесна тежина израчунава као проценат иницијалне телесне тежине (и може износити 5 до 10%), при чему добитак у тежини након губитка може да се креће унутар 0 до 10%; Б – где се финална телесна тежина израчунава као проценат телесне тежине која је постигнута током губитка у телесној тежини, при чему се под поновним добијањем телесне тежине подразумева добитак у телесној тежини који је једнак или већи од 5% до 10% у односу на тежину постигнуту током губитка, док се под одржавањем телесне тежине након губитка исте подразумева телесна тежина која је мања од 5 до 10% у односу на тежину постигнуту након губитка у телесној тежини; Ц – где се губитак телесне тежине током фазе одржавања дефинише као проценат иницијалног губитка телесне тежине, при чему поновно добијање у телесној тежини може да се креће од 0% до једнако или веће од 50%, док се под одржавањем телесне тежине подразумева телесна тежина која износи од 0 до мање од 50% иницијалног губитка у телесној тежини [8]. У метаанализи 72 студије које су проучавале покушаје редукције телесне тежине и њихове исходе, утврђено је да је 42% одрасле популације покушавало да редукује своју телесну тежину током свог живота, а да је 23% одрасле популације покушавало да одржи постигнути губитак телесне тежине у трајању од годину дана [9].

### *Превенција поновног добијања у телесној тежини*

Превенција поновног добијања у телесној тежини је важан, често неухватљив терапијски циљ. Као практичне препоруке за постизање овог терапијског циља се препоручују структурисана исхрана, често самомерење телесне тежине, као и висок ниво физичке активности у виду краткотрајних интервала са жустрим ходањем [10].

### *Фактори који доводе до поновног добијања у телесној тежини*

Анализа могућих фактора који утичу на одржавање телесне тежине после намерног губитка телесне тежине, као и фактора који утичу на поновно добијање телесне тежине после губитка исте, показала је да се међу факторе који доводе до одржавања телесне тежине после намерног губитка сврставају следећи: постигнут терапијски циљ; већи почетни губитак телесне тежине; физички активан животни стил; регуларан унос оброка; унос доручка; мање масти у исхрани, више здраве хране; редукована фреквенција ужина; флексибилна контрола претераног уноса хране; самоконтрола; мотивација; „здравни нарцизам“, док се међу факторе који доводе до поновног добијања телесне тежине сврставају следећи: приписивање гојазности медицинским разлозима; доживљавање баријера за понашање које води губитку телесне тежине; историјат циклизирања у телесној тежини; седентарни животни стил; унос хране без инхибиције; више глади; опсесивно преједање; уношење хране у одговору на негативне емоције или стрес; психосоцијални стресори; недостатак социјалне подршке; више пасивна реакција на проблеме; слабе стратегије супротстављања; недостатак самопоуздања; психопатологија; мотивација за губитак телесне тежине: медицински разлози, друге особе, дихотомно мишљење [11]. Такође, међу факторима који доводе до поновног добијања у телесној тежини након губитка телесне тежине могуће је утврдити постојање две групе фактора – једни који постоје пре терапије и други, који постоје након терапије. Међу факторе који постоје пре терапије убрајају се: старије животно доба; припадност мексичким Американцима; велики број претходних дијета; висока максимална или базна тежина; често опсесивно преједање; размишљање „све или ништа“; дијетарна дизинхибиција; низак степен физичке активности; ниска мотивација; нереални циљеви за губитак телесне тежине; негативни телесни имиџ, док међу факторе после тера-

пије спадају: редукција телесне тежине већа од 15–30%; рано поновно добијање телесне тежине; изостанак одговора на рано добијање телесне тежине; продужетак напора за губитак телесне тежине; висок ниво доживљене глади; незадовољство изгубљеном телесном тежином; дијетарна дизинхибиција; чест емоционални унос хране; често опсесивно преједање; исхрана богата калоријама, мастима и шећером; смањена фреквенција и интензитет вежбања; гледање телевизије дуже од два до четири часа [10]. Као мере за успешно одржавање телесне тежине исти аутор наводи: висок степен физичке активности; исхрану са ниским садржајем калорија, масти и шећера; честе самоконтроле; конзистентне навике у исхрани током недеље и године; регуларни унос доручка; хватање малих губитака пре него што пређу у велико добијање; ограничено гледање телевизије; регулисано емоционално уношење хране; понашање које тражи помоћ и директно супротстављање стресу и пропустима у понашању [10].

*Регулација телесне тежине у хуманој популацији и физиолошки механизми који доводе до добијања у телесној тежини*

Одржавање телесне тежине је омогућено интеракцијом различитих процеса који обухватају хомеостатске механизме, факторе спољашње средине и факторе понашања. Хипоталамус има централну улогу у интеграцији сигнала који се односе на унос хране, енергетску равнотежу и телесну тежину, док фактори спољашње средине и фактори понашања утичу на количину и тип уноса хране и физичку активност [12]. Физиолошка реакција организма након губитка телесне тежине фаворизује поновно добијање у телесној тежини и стога јединка, да би одржала своју телесну тежину, мора да прилагоди своје понашање како би се супротставила физиолошким механизмима организма који доводе до поновног добијања у телесној тежини. Нажалост, то често није успешно [12]. Примена лекова за губитак телесне тежине и методе метаболичке хирургије могу да повећају шансе за успешно одржавање телесне тежине. Хомеостатска регулација уноса хране, енергетске равнотеже и телесне тежине се одвија на нивоу хипоталамуса у аркуатном једру, у каудалном делу мозданог стабла и делу кортекса и лимбичког система. Постоје две врсте сигнала који делују у хипоталамусу: орексигени (који подстичу глад), у које спадају *neuropeptid Y* (NPY) и *agouti-related peptid* (AgRP) и анорексигени (они који супримују глад) и у које спадају *proopiomelanocortin* (POMC) и *cocaine-and amphetamine-*

*regulated transcript* (CART). Поред ових сигнала који делују унутар мозга, постоје и периферни сигнали који остварују своје деловање углавном на нивоу повратних спрега, те тако из гастроинтестиналног тракта доспевају орексигени сигнали (*ghrelin* и гастрични инхибиторни полипептид) и анорексигени сигнали (*glucagon-like peptid-1*: GLP-1, пептид YY: PYY и холецистокинин: CCK); из панкреаса анорексигени хормони: панкреасни полипептид: PP, амилин и инсулин; и анорексигени хормон из масног ткива: лептин [13]. Поред наведених ендокриних сигнала који потичу са периферије и ЦНС, у хипоталамусу се такође остварује и утицај ткз. хедонистичког начина награђивања из кортиколимбичког система, који је повезан са палатибилношћу хране (изглед, мирис и укус). У одређеним условима, тај хедонистички пут може да надвлада хомеостатски систем и да доведе до повећане жеље за узимањем енергетски богате хране, упркос физиолошкој ситости и надокнађеним енергетским депоима. У остваривању овог хедонистичког пута, у мозгу учествује неколико неуротрансмитерских система, попут допаминергичког, опиодног и канабиоидног, који имају кључну улогу у овим наградним путевима и преношењу побуде услед задовољства за уносом хране [13]. Након губитка телесне тежине долази до ткз. метаболичке адаптације, која се огледа у повећању осећаја глади заједно са противречном симултаном редукацијом у енергетским захтевима, што доводи до феномена енергетског јаза (“gap”) у коме се жели више енергије него што је потребно. Повећана глад је удружена са повећањем концентрације орексигеног хормона *ghrelin*-а и снижењем концентрације анорексигених хормона [14]. Нижа енергетска потрошња током дана, услед исхраном условљеног губитка телесне тежине, може да настане: услед непропорционално већег снижења лептина у циркулацији и снижења метаболичке потрошње у мировању; сниженог термичког ефекта хране и повећане енергетске активности на послу. Сва три описана феномена могу да доведу до поновног добијања у телесној тежини. Сматра се да је смањивање енергетског јаза кроз повећање енергетске потрошње и редукацију глади од критичне важности за повећање вероватноће дуготрајног одржавања губитка у телесној тежини [14]. Исти аутори наводе да је након постизања губитка телесне тежине индукованог исхраном, могуће одржати редуковану телесну тежину са ниским енергетским протоком или са високим енергетским протоком. Низак енергетски проток се карактерише ниским енергетском потрошњом са одговарајућим ниским уносом енергије.

*Целуларност и метаболичке карактеристике масног ткива  
и телесна тежина*

Целуларност и метаболичке карактеристике масног ткива после губитка телесне тежине, након рестрикције уноса енергије, могле би да објасне биолошку побуду за добијање телесне тежине за време периода њеног одржавања и динамичког периода поновног добијања у телесној тежини [15]. Претпостављено је да хормон раста може да регулише неуроендокрини одговор на губитак телесне тежине преко AgRP неурона [16]. Целуларност адипоцита (тј. њихов број и величина) се мењају током фазе смањивања телесне тежине, као и током фазе поновног добијања у телесној тежини. У условима смањивања телесне тежине долази до редукције у величини адипоцита, док у условима поновног добијања у телесној тежини долази до њихове хиперплазије и хипертрофије [15]. Као потенцијални механизми пореклом из масног ткива, који су укључени у поновно добијање телесне тежине после губитка телесне тежине, наводе се: адипогени потенцијал; капацитет за депоновање липида; карактеристике секреције адипокина; ремоделовање екстраћелијског матрикса; липолиза; претварање белог масног ткива у браон или беж масно ткиво; инфламација; хипоксија; микро РНА; функција митохондрија [6]. Међусобне интеракције наведених фактора узрокују поновно добијање у телесној тежини и могуће је очекивати да се разјашњењем ових узрочно-последичних веза може доћи и до ефикасније терапијске стратегије којом је могуће превенирати поновно добијање у телесној тежини. Губитак масне телесне масе након губитка телесне тежине доводи до смањења адипоцита. Смањење адипоцита је праћено ћелијским стресом, инфламацијом, изменама у лучењу адипокина и редукованом липолизом. Током смањења адипоцита долази до изостанка ремоделовања екстраћелијског матрикса, те настаје механички стрес између смањених адипоцита и прекомерног ћелијског матрикса, што доводи до инхибиције липолизе и ослобађања слободних масних киселина из адипоцита. Губитак телесне тежине такође узрокује једну врсту инфламаторног одговора у масном ткиву. Ретки су докази за евентуално укључење епигенетских модификација, посебно микро РНА [6]. У здравом белом масном ткиву постоји уравнотежено стање између антиинфламаторних и проинфламаторних цитокина, док код гојазних особа хипертрофисани адипоцити доводе до повећаног ћелијског стреса и хипоксије. Повећање ћелијског стреса узрокује веће лучење хемоатрактаната, који доводе до инвазије иму-

них ћелија, прелажења макрофага ка агресивнијем имунолошком фенотипу и повећаног стварања проинфламаторних цитокина из белог масног ткива [17]. У условима калоријске рестрикције дешава се да у адипоцитима нема довољно енергије која би била довољна да покрене процес екстраћелијског моделовања матрикса. Када изостане моделовање екстраћелијског матрикса, долази од појаве механичког стреса између адипоцита и превеликог матрикса. Јачина механичког стреса је највећа на местима фокалне адхезије коју чине протеински комплекси уграђени у мембрану ћелија, који омогућавају повезивање интраћелијских актин филамената са екстраћелијским матриксом [6]. Током добијања у телесној тежини долази до увећања адипоцита и потребан је јак екстраћелијски матрикс да спречи механичко разарање масних ћелија услед њиховог увећања узрокованог таложењем липида. У време негативног енергетског баланса долази до смањења адипоцита и симултано до ремоделовања екстраћелијског матрикса који би одговарао мањој површини масних ћелија. Ремоделовање екстраћелијског матрикса је процес који захтева трошење енергије и могуће је да нема увек довољно енергије међу масним ћелијама која би омогућила његово адекватно моделовање. Изостанак адекватног моделовања екстраћелијског матрикса током процеса смањења адипоцита доводи до појаве механичког стреса између ћелија и превеликог екстраћелијског матрикса. Снага механичког стреса је највиша на местима фокалних адхезија, преко којих се остварује веза између интраћелијских актин филамената и екстраћелијског матрикса [6]. Повећање ћелијског стреса доводи до повећаног стварања хемоатрактаната, што даље потенцира инвазију имуних ћелија и транзицију макрофага ка агресивнијем имунолошком фенотипу и повећаном стварању проинфламаторних цитокина из белог масног ткива [17]. Механички стрес који настане између смањених адипоцита и прекомерног екстраћелијског матрикса инхибише липолизу и ослобађање слободних масних киселина из адипоцита. Механички стрес може да се реши на три начина: поновним пуњењем адипоцита, што је истовремено праћено и добијањем у телесној тежини; подешавањем екстраћелијског матрикса уз одржавање телесне тежине, или пак диференцијацијом предипоцита, који, према досадашњим сазнањима, није главни доприносилац поновног добијања у телесној тежини. Показано је да особе код којих у првим недељама након губитка телесне тежине постоји висок степен активности леукоцита имају повећани ризик за поновно добијање у телес-

ној тежини, док особе које имају резистенцију за развој инфламације масног ткива имају снижен ризик за поновно добијање у телесној тежини. Ове чињенице указују на могућност постојања обезогене меморије услед присуства инфламације у масном ткиву, уз пратећи механички стрес [18]. Као стратегијске мере које су усмерене према масном ткиву, а односе се на превенцију поновног добијања у телесној тежини, наводе се: повећање физичке активности; повећање садржаја протеина у исхрани; примена одређених лекова; замена obroka; примена суплемената у исхрани; продужена нега после периода губитка телесне тежине и свакодневна контрола телесне тежине [6].

### *Примена дијете за редукацију телесне тежине*

Поређење дијета које се користе за редукацију телесне тежине са различитим садржајем масти, протеина и угљених хидрата показало је да све доводе до редукације телесне тежине, независно од тога који им је главни састојак [19].

### *Вежбање и физичка активност у превенцији добијања у телесној тежини и превенцији поновног добијања у телесној тежини након губитка телесне тежине*

Вежбање и физичка активност имају важну улогу у процесу губитка телесне тежине, као и у процесу одржавања телесне тежине, и постоје одређене препоруке колико калорија треба да се потроши и колико физички напор треба да траје. Амерички колеџ спортске медицине предлаже 150–250 минута недељно умерене до интензивне физичке активности, што је енергетски еквивалентно са 1200 до 2000 калорија недељно [20]. По другој препоруци, потребно је 225 до 300 мин. физичке активности недељно да би се превенирао прелазак из нормалне телесне тежине у фазу са прекомерном телесном тежином или из фазе са прекомерном телесном тежином у фазу гојазности [21]. Дате су следеће препоруке за физичку активност: а) одржавање и побољшање здравља: 150 мин / недељно; б) превенција добијања у телесној тежини: 150–250 мин / недељно; ц) промоција клинички значајног губитка телесне тежине: 225–420 мин / недељно и д) превенција поновног добијања у телесној тежини после губитка телесне тежине: 200–300 мин / недељно [21]. Као физиолошки фактори који могу да утичу на поновно добијање телесне тежине након губитка те-

лесне тежине изазваног променом понашања, наводе се: целуларност масног ткива; ендокрина функција; енергетски метаболизам; неурална респонзивност; неурални механизми слични адикцији [22]. Истраживањима је показано да брзина губитка телесне тежине нема утицаја на поновно добијање телесне тежине [23]. Насупрот овим резултатима, недавно је публикована студија у којој је показано да су количина изгубљеног ткива, као и брзина губитка значајни фактори и међусобно интерреагујући фактори за поновно добијање у телесној тежини, након губитка телесне тежине [24]. У студији којом су начињени системски преглед и метаанализа рандомизованих контролираних студија које су се односиле на дуготрајно одржавање губитка телесне тежине применом нехируршких интервенција, констатовано је да примена бихевиоралних интервенција које се односе на примену дијете и физичке активности показује умерену ефикасност у успоравању поновног добијања телесне тежине у гојазних одраслих особа после иницијалног губитка телесне тежине, за период праћења у трајању од 24 месеца [25]. Хируршке интервенције у метаболичкој хирургији доводе до успешног губитка телесне тежине, а проценат њихове успешности зависи од врсте интервенције и успешње сарадње терапеутског тима са самим болесником. Као чиниоци који могу да доведу до поновног добијања у телесној тежини након хируршких интервенција, од стране самог болесника, наводе се: непридржавање дијете; лош квалитет дијете; неадекватан садржај дијете; недостатак савета нутриционисте; ментална обољења; преждеравање; физичка неактивност, хормонски и метаболички чиниоци; грелин и хомеостаза глукозе, док се као хируршки условљени чиниоци који могу да доведу до поновног добијања у телесној тежини убрајају; подесива желучана врпца; дистензија патрљка; уклањање врпце; *roux-en-bypass*; дилатација стоме; дилатација патрљка; гастро-гастрична фистула; *sleeve* гастректомија; *sleeve* дилатација [26]. Као могући фактори ризика за поновно добијање телесне тежине након баријатријске хирургије наводе се: неадекватан губитак телесне тежине пре баријатријске хирургије; наглашени орексигени и редуковани анорексигени сигнали; снижена енергетска потрошња у мировању; хормонске промене; лоша пријемчивост за здрав животни стил (лоша дијета; седентарни животни стил; лош сан; присуство стреса); лоша сарадња са лекарима током пост-баријатријских контрола; генетска предиспозиција и епигенетски фактори; мушки пол; узраст; припадност афро-америчкој популацији; присуство коморби-

дитета (тип 2 дијабетеса; хипертензија; низак ниво ХДЛ холестерола); време протекло од хируршке процедуре; пост-хируршка депресија; преждеравање [7].

*Примена лекова за гојазност код поновног добијања  
у телесној тежини*

Поновно добијање у телесној тежини након успешно обављене баријатријске интервенције није неуобичајена појава. Проспективна студија међу болесницима којима је начинен *RYGB*, показала је да 93% болесника одржава најмање 10% изгубљене телесне тежине, 70% одржава најмање 20% и само 40% одржава губитак телесне тежине од 30% после 12 година [27]. Механизми који доводе до поновног добијања у телесној тежини након баријатријске интервенције нису у потпуности јасни. Као уобичајени терапијски поступак у овим случајевима се, поред мера дијете и повећане физичке активности, препоручује и употреба лекова против гојазности. На тржишту се налазе следећи лекови: лоркасерин (од 2012. год.); фентермин/ топирамат са продуженим деловањем (од 2012. год.); налтрексон са спорим ослобађањем / бупропион са спорим ослобађањем (од 2014. год.); лираглутид 3.0 мг (од 2014. год.); орлистат (од 1999. год.) [28]. Искуство показује да започињање медикаментозне терапије у фази постизања платоа током губитка телесне тежине има бољи терапијски ефекат у односу на започињање терапије онда када дође до повећања телесне тежине [29]. Недостају рандомизоване проспективне студије којима би се анализирао ефикасност и сигурност лекова за лечење гојазности у особа које су претходно биле подвргнуте баријатријским процедурама [27].

*Закључак*

У терапијском приступу борби против гојазности од изузетне важности је спречавање поновног добијања у телесној тежини, једном када се она снизи. Постоји више различитих покушаја да се објасне механизми који доводе до поновног добијања у телесној тежини, а један од њих је и постојање ткз. обезогене меморије, које је повезано са процесом инфламације у масном ткиву. У терапијске мере које су усмерене према масном ткиву, а односе се на превенцију поновног добијања у телесној тежини убрајају се: повећање физичке активности; повећање садржаја протеина у исхрани; примена одређених лекова за

лечење гојазности; замена оброка; примена суплемената у исхрани; продужена нега после периода губитка телесне тежине и свакодневна контрола телесне тежине.

## ТЕКСТ ЗАХВАЛНОСТИ

Захваљујем се Фонду за научноистраживачки рад САНУ – пројекат Ф 34 за помоћ при реализацији овог рада.

## ЛИТЕРАТУРА

- Eckel RH, Kahn SE, Feraninni E, Goldfine AV, Nathan DM, Schwartz MW, Smith RJ, Smith SR: Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *Diabetes Care* 2011; 34: 1424-1430.
- Wing RR, O Hill J: Successful Weight Loss Maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 2001; 21: 323-341.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL: Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*; 74: 579-584.
- Frantz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP: Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Weight-Loss Clinical Trials with a Minimum 1-Year Follow-Up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1755-1767.
- Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Xavier Pi-Sunyer F, Hu FB, Raz I, Van Gaal L, Wolfe BM, Ryan DH: Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2015; 38: 1567-1582.
- Van Baak MA, Mariman ECM: Mechanisms of weight regain after weight loss – the role of adipose tissue. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(5): 274-287.
- Gutt S, Schraier S, Gonzales Bagnez MF, Yu M, Gonzales CD, Di Girolamo G: Long-term pharmacotherapy of obesity in patients that have undergone bariatric surgery: pharmacological prevention and management of body weight regain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019, 20(8): 939-947.
- Berger SE, Higgins GS, McCaffery JM, Lichtenstein AH: Comparison among criteria to define successful weight-loss maintainers and regainers in the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) and Diabetes Prevention Program trials. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (6): 1337-1346.
- Santos I, Sniehotta FF, Marques MM, Carraca EV, Teixeira PJ: Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2017; 18 (1): 32-50.
- Ulen CG, Huizinga M, Beech B, Elasy TA: Weight Regain Prevention. *Clinical Diabetes* 2008; 26: 100-113.

- Elfhag K, Rossner S: Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obesity Reviews* 2005; 6: 67-85.
- Greenway FL: Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *International Journal of Obesity* 2015; 39: 1188-1196.
- Lenard NR, Berthoud HR: Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 511-522.
- Melby CR, Paris HL, Foright RM, Peth J: Attenuating the Biologic Drive for Weight Regain Following Weight Loss: Must What Goes Down Always Go Back Up? *Nutrients* 2017; 9(5): 468.
- MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR: The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity Reviews* 2015; Suppl 1: 45-54.
- Furigo IC, Teixeira PDS, De Souza GO, Couto GCL, Romero GG, Perello M, Frazao R, Ellias LL, Metzger M, List EO, Kopchick JJ, Donato J: Growth hormone regulates neuroendocrine response to weight loss via AgRP neurons. *Nature Communications* 2019; 10: 662.
- Rosen ED, Spiegelman BM: What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell* 2014; 16: 156 (1-2): 20-44.
- Schmitz J, Evers N, Awazawa M, Nicholls HT, Bronneke HS, Dietrich A, Maurer J, Bluher M, Bruning JC: Obesogenic memory can confer long-term increases in adipose tissue but not liver inflammation and insulin resistance after weight loss. *Molecular Metabolism* 2016; 5 (5): 328-339.
- Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA: Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK: Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 459-471.
- Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS: The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014; 56: 441-447.
- Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Xavier Pi-Snyder F : Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiology & Behavior* 2013; 120: 106 -113.
- Vink RG, Roumans NJT, Arkenbosch LAJ, Mariman ECM, van Baak MA: The Effect of Rate of Weight Loss on Long-Term Weight Regain in Adults with Overweight and Obesity. *Obesity* 2016; 24: 321 – 327.
- Turicchi J, O'Driscoll R, Finlayson G, Beaulieu K, Deighton K, Stubbs RJ: Associations between the rate, amount, and composition of weight loss as predic-

- tors of spontaneous weight regain in adults achieving clinically significant weight loss: A systematic review and meta-regression. *Obesity Reviews* 2019; 20 (7): 935-946.
- Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Snihotta FF: Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g2646.
- Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW: Weight Recidivism Post-Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Obes Surg* 2013; 23: 1922-1933.
- Velapati SR, Shah M, Kuchkunta AR, Abu-dayyeh B, Grothe K, Hurt RT, Mundi MS: Weight Regain After Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Current Nutrition Reports* 2018; 7 (4): 329 -334.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Hassan Murad M, Pagotto U, Ryan DH, Still CD: Pharmacological management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342-362.
- Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, Pratt JS, Pomp A, Rubino F, Aronne LJ: The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi center-study. *Surgery for Obesity and Related Disorders* 2017; 13 (3): 491-500.

*Dragan Micić*

## BODY WEIGHT REGAIN: MECHANISMS OF OCCURRENCE AND THERAPEUTIC APPROACH

### S u m m a r y

Loss of body weight and its maintenance is the aim of obesity management. Therapeutic benefit in the treatment of certain obesity complications could be achieved with different ranges in body weight loss. Prevention of body weight regain is an important therapeutical aim. Body weight maintenance is possible due to the interaction of different factors, which include homeostatic mechanisms, environmental factors and behavioural factors. Normal physiological reaction of human body after weight loss is to promote weight regain and, in order to maintain its own body weight, one must adapt his/her behaviour to counteract physiological mechanism that results in body weight regain. Cellularity and metabolic characteristics of adipose tissue after weight loss and restrictive intake of energy may explain biological drive for body weight gain during weight maintenance period and dynamic process of weight regain. Loss of fat mass after body weight

loss results in shrinkage of adipocytes. Shrinkage of adipocytes is accompanied with cellular stress, inflammation, changes in adipokines secretion and reduction in lipolysis. During the shrinkage of adipocytes, remodelling of extracellular matrix is missing, and mechanical stress appears between reduced adipocytes and overemphasized extracellular matrix, leading further to inhibition of lipolysis and release of free fatty acids from adipocytes. Persons with increased leucocyte activity after first weeks of losing body weight have an increased risk of regaining body weight, contrary to persons with resistance for development of inflammation in fat tissue, who have a reduced risk for body weight regain. These data indicate possible existence of obesogenic memory due to inflammation in fat tissue followed by mechanical stress. Following strategic measures that are focussed to adipose tissue, in order to prevent weight regain, are included: increase in physical exercise; increase in protein content of the food; use of certain anti-obesity drugs; meal replacement; use of supplements in food; prolonged care after weight loss and every day control of body weight.

*Key words:* weight regain, adipocytes, diet and physical exercise, anti-obesity drugs