

ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH
CARE SYSTEM

Book I

OBESITY EPIDEMIC AND SERBIA

Editor
Academician
DRAGAN MICIĆ

BELGRADE 2017

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

ПРОБЛЕМИ ЈАВНОГ ЗДРАВЉА И СИСТЕМА
ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

Књига I

ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

Уредник
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД 2017

Издаје
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Мира Зебић

Лектор и коректор
Невена Ђурђевић

Тираж
400 примерака

Штампа
Службени гласник

САДРЖАЈ
CONTENTS

<i>Предговор</i>	VII
Татјана Пекмезовић, Дарија Кисић-Тепавчевић, Драган Миљуш, Горица Марић, <i>Национални подаци везани за епидемију гојазности у Србији</i>	1
Tatjana Pekmezović, Darija Kisić-Tepavčević, Dragan Miljuš, Gorica Marić, <i>The national data on obesity epidemics in Serbia</i>	12
Hermann Toplak, <i>Obesity in Europe and EASO Mission</i>	13
Херман Топлак, <i>Гојазности у Европи и мисија EASO</i>	16
Небојша Лалић, <i>Гојазности и дијабетес</i>	17
Nebojša Lalić, <i>Obesity and diabetes</i>	24
Renato Pasquali, <i>Obesity and Human Reproduction</i>	25
Ренато Пасквали, <i>Гојазности и хумана репродукција</i>	37
Горан Станковић, Бранислава Ивановић, <i>Гојазности и кардиоваскуларни систем</i>	39
Goran Stanković, Branislava Ivanović, <i>Obesity and cardiovascular system</i>	48
Мирјана Шумарац-Думановић, <i>Асоцијација субклиничке атеросклерозе и инфламације у гојазности</i>	49
Mirjana Šumarac-Dumanović, <i>The link between subclinical atherosclerosis and inflammation in obesity</i>	69

Драган Мицић, Снежана Половина, <i>Медикаментозно лечење њазности</i>	71
Dragan Micić, Snežana Polovina, <i>Pharmacotherapy of obesity</i>	82
Милош Бјеловић, <i>Хирушко лечење њазности</i>	83
Miloš Vjelović, <i>Surgical treatment of obesity</i>	94
Снежана Половина, Драган Мицић, <i>Метаболички и ендокрини ефекти баријатријске хирургије</i>	97
Snežana Polovina, Dragan Micić, <i>Metabolic and endocrine effects of bariatric surgery</i>	110

ГОЈАЗНОСТ И КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

ГОРАН СТАНКОВИЋ^{1,2}, БРАНИСЛАВА ИВАНОВИЋ^{1,2}

С а ж е т а к. – Гојазност је глобални проблем који поприма размере светске епидемије и повезана је са повећаним ризиком од кардиоваскуларних болести и преране смрти. Различити механизми повезују гојазност са кардиоваскуларним болестима и телесна тежина се сврстава у класичне факторе ризика. Масно ткиво је активан ендокрини орган који ослобађа велики број биоактивних медијатора који утичу на хомеостазу, инсулинску резистенцију, липиде, крвни притисак, коагулацију, фибринолизу и инфламацију, доводећи до ендотелијалне дисфункције и атеросклерозе. Иако недавне епидемиолошке студије показују побољшано преживљавање код предгојазности и блажих форми гојазности (парадокс гојазности), циљано смањење телесне тежине и физички тренинг гојазних особа може побољшати прогнозу и довести до смањења укупног и кардиоваскуларног морталитета.

Кључне речи: телесна тежина, ухрањеност, индекс телесне масе, метаболизам, кардиоваскуларне болести

Први медицински извештаји о гојазности датирају са краја 19-ог и почетка 20-ог века [1, 2]. У једном од новијих истраживања приказани су подаци о учесталости гојазности у 188 земаља међу популацијом старости од 2 до > 80 година [3]. Нађено је да је у неким регионима попут Океаније, Северне Африке и Средњег истока преваленца гојазности, процењена на основу БМИ ≥ 30 кг/м², већа од 50%. У другим регионима, попут Северне

¹ Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије

² Медицински факултет Универзитета у Београду

Америке и Западне Европе, преваленца је нижа али и даље висока. У Северној Америци једна од три одрасле особе је гојазна, а у Западној Европи једна од пет особа. Једно је сигурно, да је за граничну вредност узет $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ статистика би била далеко гора.

Гојазне особе имају лошији квалитет живота и краћи животни век од нормално ухрањених. Епидемиолошким студијама је доказано да је гојазност један од основних фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести укључујући коронарну болест, срчану инсуфицијенцију, атријалну фибрилацију, вентрикуларне поремећаје ритма и напрасну смрт [4]. Она је повезана и са артеријском хипертензијом, дијабетес мелитусом, остеоартритисом, опструктивном *sleep apnea*-ом, дислипидемијом, гастроезофагеалним рефлуксом, неалкохолном болешћу јетре и неким формама карцинома [4, 5].

ПАТОФИЗИОЛОШКЕ КОНСЕКВЕНЦЕ ГОЈАЗНОСТИ ОДГОВОРНЕ ЗА РАЗВОЈ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ

У настанак везе између гојазности и кардиоваскуларних болести укључени су различити патофизиолошки механизми. Познато је да у настанку коронарне болести, код гојазних особа, улогу имају артеријска хипертензија, дијабетес мелитус и дислипидемија али и субклиничка инфламација, неуроухуморална активација са повећањем симпатичке активности као и повећање концентрације лептина и инсулина [4]. Екскес висцералне масти, карактеристичан за централну гојазност, је, због своје метаболичке активности, одговоран за повећање инсулинске резистенције, повећање концентрације триглицерида, повећање величне партикула *LDL*-а и смањење нивоа *HDL*. У повећању инсулинске резистенције улогу имају инфламаторни медијатори, цитокини и лептин. Лептин је биоактивна супстанца коју налазимо у масном ткиву која контролише унос хране и утрошак енергије [6]. Постоји директна веза између повећања нивоа лептина и ризика од кардиоваскуларних болести. Лептин утиче на агрегацију тромбоцита и артеријску тромбозу, ангиогенезу, артеријску дистензибилност и индукује пролиферацију и миграцију глатких мишићних ћелија. Повећање лептина код гојазних је у корелацији са повећањем нивоа *PAI-1* (у оба пола) и фон Вилебрандовог фактора (код мушкараца), независно од количине висцералне масти и инсулинске резистенције. Лептин доводи и до калцификације васкуларног зида. Повећање његове концентрације одговорно је и за симпатичку стимулацију. Као цитокин, и лептин је укључен у инфламаторне процесе. Редукција телесне тежине и масног ткива доводи до смањења нивоа циркулишућег лептина.

Поред лептина на инсулинску резистенцију, метаболичке поремећаје и кардиоваскуларни ризик утичу и адипонектин, *TNF*-алфа, *PAI-1* и висфатин 6. За разлику од лептина адипонектин има антиатерогени, антидијабетични и антиинфламаторни потенцијал. Он повећава продукцију ткивног инхибитора металопротеиназа у макрофагима индукцијом синтезе *IL-10* и селективно супримира апоптозу ендотелних ћелија. Инхибицијом активности металопротеиназа адипонектин смањује ризик од руптуре плака. Његов ниво је редукован код гојазних, дијабетичара и у инсулинској резистенцији. Претпоставља се да су за то одговорни неки од фактора који доводе до инхибиције синтезе или секреције пореклом из висцералног масног ткива. Ендотелна вазореактивност је оштећена код особа са нижим нивоом адипонектина што је делом одговорно за хипертензију у висцералној гојазности. Адхезивни молекули, (*VCAM-1*, *ICAM-1*) и селектин Е инхибицијом нуклеарног фактора-кВ (*NF-кВ*) супримирају стварање пенастих ћелија. Висфатин је протеин чији ниво корелира са количином висцералне масти а има инсулину слчно деловање на адипогенезу. Подаци о његовом деловању нису усаглашени па се претпоставља да ће резултати нових истраживања расветлити његову улогу.

За неповољна метаболичка и васкуларна збивања укључујући и адипогенезу код гојазних особа одговорни су липопротеин липаза *CETP*, ангиотензиноген, фактори комплемента (адипозин или комплемент Д), адипонектин, протеин који стимулише ацилацију, *IL-6*, простагландини, *TNF*-алфа, адипоцитно-диференцирајући фактор [7]. Код гојазних особа постоји повећање нивоа *PAI-1* који бива продукован у стромалним ћелијама висцералног масног ткива [7]. Такође, постоји и повећање нивоа фибриногена, фактора VII, VIII и фон Вилебрандовога чиниоца као и повећање адхезије тромбоцита. Промене у коагулцији су карактеристичне за особе са централним типом гојазности па се претпоставља да су повезане са инсулинском резистенцијом [8].

Оксидативни стрес је само један од потенцијалних патогенетских механизма који повезује гојазност и инсулинску резистенцију са ендотелном дисфункцијом. Експес телесне масе је повезан не само са оксидативним стресом већ и са инфламацијом, наведеном активацијом коагулационе каскаде, повећањем активности ренин-ангиотензин- алдостерон система и оксидацијом *LDL* честица. Ослобађање *IL-6* из абдоминалних адипоцита доприноси повећању нивоа *CRP* и одржавању инфламације ниског интензитета. Гојазност удружена са инсулинском резистенцијом и инфламација ниског интензитета утичу на развој ендотелне дисфункције која се манифестује поремећајем вазомоторног тонуса због смањења биорасположивости *NO*, пролиферацијом глатких мишићних ћелија и атеротромбозом [6, 8]. Ендотелна дисфункција индукује хемотаксу и ад-

хезију молекула и диференцијацију моноцита у макрофаге. Редукција телесне тежине доводи до заустављања покретача ендотелне дисфункције и поправка њене функције.

У поређењу са здравим особама код гојазних перзистира повећање норадrenalина и његових метаболита у урину као и повећање норadre-налина у плазми. Директним мерењем симпатичке активности, микронеурографијом, показано је да код гојазних постоји повећање симпатичког тонуса у скелетним мишићима у мировању [7]. Прекомерна активност зависи од дистрибуције масног ткива тј, централна гојазност је повезана са већом симпатичком активношћу. Акутна активација спланхичког симпатичког система који инервише паренхимске ћелије јетре утиче на брзу и значајну продукцију глукозе након obroка али промовише и глуконеогенезу. Активација адреналне медуле може стимулирати ослобађање катехоламина за наставак хепатичне продукције глукозе. У панкреасу, активација симпатичких нервних завршетака резултује секрецијом глукгона преко бета рецептора. Симпатички нерви инервишу скелетне мишиће и модулирају преузимање глукозе у њима независно од повећања нивоа инсулина у плазми активацијом бета адренергичких рецептора. Неуронска стимулација алфа рецептора у артериолама која доводи до вазоконстрикције оштећује преузимање глукозе у скелетним мишићима. Битна потврда повезаности симпатичке активности и гојазности темељи се на налазу смањења симпатичке активности код редукције телесне тежине.

За разлику од јетре, панкреаса и скелетних мишића који су под контролом парасимпатичког система, масно ткиво је инервисано само симпатичким нервима. Централна симпатичка активност директно стимулише липолизу преко бета адренергичких рецептора. Када су алфа адренергички рецептори активирани липолиза је инхибирана. Норепинефрин смањује преузимање триглицеридима богатих липопротеина у масном ткиву инхибицијом липопротеин липазе с тим што бета адренергичка активација у скелетним мишићима стимулише активност липопротеин липазе и посредује у преузимању липида. Поменути ослобађањем адипокина масно ткиво утиче на симпатичку активност. Лептин, примера ради, пролази хематоенцефалну баријеру и директно преко лептинских рецептора у мозгу бива укључен у регулацију симпатичког тонуса. Поред евидентних промена до којих доводи акутна симпатичка стимулација, хронична стимулација повећава ризик од настанка метаболичког синдрома, развоја гојазности, хипергликемије, инсулинске резистенције и хипертензије. Симпатичка стимулација је битан чинилац у настанку хипертензије код гојазних особа [7]. Поред тога, за гојазност је карактеристична и измењена секреција ангиотензина II и алдостерона.

Наведени механизми у гојазности доводе до повећања волумена циркулишуће течности, минутног волумена и срчаног рада [9]. Код гојазних особа постоји повећање минутног волумена уз нижи ниво периферног васкуларног отпора независно од висине притиска док је срчана фреквенца нешто већа због, као што је наведено, симпатичке стимулације [7]. Ово је повезано са повећањем притиска и волумена пуњења коморе са повећањем срчаног рада и могућом дилатацијом коморе. Независно од старосне доби и артеријске хипертензије која је честа код гојазних особа гојазност повећава ризик од хипертрофије леве коморе тј. концентричног ремоделовања али и развоја концентричне хипертрофије миокарда.

Од других структурних абнормалности, за гојазност је карактеристично повећање леве преткоморе због поменутог повећања волумена циркулишуће течности и поремећаја дијастолног пуњења леве коморе. Ове абнормалности повећавају ризик од развоја срчане инсуфицијенције и настанка атријалне фибрилације [8].

КАРДИОВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ГОЈАЗНОСТИ

У *HOPE* студији је показано да су обим струка и однос обима струка и кука независни предиктори настанка акутног инфаркта миокарда, кардиоваскуларног и укупног морталитета у оба пола [10]. И у другим студијама је показано да су обим струка и однос обима струка и кука бољи предиктори коронарне болести од *BMI*. Примера ради, 13-огодишњим праћењем 792 мушкарца показано је да повећање обима струка повећава ризик од исхемијске срчане болести док *BMI* нема предиктивни значај [11]. Предиктивни значај односа кука и струка је потврђен и 12-огодишњим праћењем код жена [12]. У *INTERHART* студији на узорку од 27 098 испитаника показано је да повећање обима струка и односа обима кука и струка повећава ризик од акутног инфаркта миокарда [13]. Потврђено је да је однос дијаметара значајнија антропометријска мера у предикцији инфаркта од *BMI*. Из ових налаза је проистекла сугестија да висцерално масно ткиво треба да буде циљ у стратегији редукције гојазношћу индукованог морталитета.

Веза гојазности и коронарне болести је, као што је наведено, делом посредована традиционалним факторима ризика као што су хипертензија, дислипидемија и дијабетес мелитус који су карактеристични за гојазност која сама учествује у настанку коронарне атеросклерозе повећањем симпатичког тонуса, повећањем циркулишућих слободних масних киселина, повећањем интраваскуларног волумена са повећањем васкуларног зидног стреса, инфламацијом и променама липопротеина у оне са атерогеним

потенцијалом [8]. Атеросклерози доприноси и протромботско стање. Зато је осим корекције гојазности потребно пажњу усмерити и на њоме индуковане кардиометаболичке факторе ризика.

У Фрамингхамској студији на узорку од 58.881 испитаника, током 14-огодишњег праћења је показано да повећање *BMI* за 1 kg/m^2 повећава ризик од срчане инсуфицијенције за 5% код мушкараца и 7% код жена [14]. Повећање ризика је показано у свим категоријама *BMI*. У једној мањој студији у коју су биле укључене 74 морбидно гојазне особе скоро 2/3 је имало клинички евидентну срчану инсуфицијенцију [15].

О кардиомиопатији повезаној са гојазношћу говоримо када су други узроци дисфункције леве коморе код пацијента са симптомима и знацима срчане инсуфицијенције искључени [16]. До недавно се мислило да гојазност узрокује срчану инсуфицијенцију посредно, деловањем артеријске хипертензије или коронарне болести. Данас је јасно да је гојазност један од чинилаца у настанку хипертрофије миокарда која се додуше не може објаснити само волумним оптерећењем. У настанку хипертрофије важно место има фиброза која је пропорционална степену гојазности а доводи се у везу са ћелијском дегенерацијом и инфламацијом [17]. Интерстицијалном фиброзом се може објаснити и дијастолна дисфункција која се среће код око половине гојазних особа.

Интерстицијална фиброза и дилатација леве преткоморе у гојазности се могу сматрати директно одговорним за високу учесталост атријалне фибрилације код гојазних особа. Није занемарљив допринос животног доба, артеријске хипертензије и коронарне болести у настанку атријалне фибрилације код гојазних пацијената. Гојазност повећава ризик од атријалне фибрилације чак за 50%. То је показано метаанализом 16 студија у које је било укључено 123.000 болесника [18]. *BMI* представља фактор ризика за прогресију пароксизмалне у перманентну атријалну фибрилацију [19].

Гојазност се доводи и у везу са напрасним умирањем. У Фрамингхамској студији је показано да је стопа напрасног умирања скоро 40 пута већа код гојазних у поређењу са нормално ухрањеним особама [20]. Првобитни став да су у основи ове компликације структурно-функционалне промене миокарда леве коморе је допуњен налазом повећања електричне нестабилности која може бити окидач за настанак малигних поремећаја ритма [8]. Као могући разлог повећања напрасног умирања гојазних наводи се и продужетак *QT* интервала који је у директној корелацији са *BMI* [8]. Раније наведена прекомерна симпатичка активност, карактеристична за висцералну гојазност је одговорна за бржу срчану радњу и редукцију варијабилности фреквенце што такође повећава ризик од напрасне смрти [8].

ПАРАДОКС ГОЈАЗНОСТИ

Упркос недвосмисленим доказима о значају гојазности као фактора ризика у настанку кардиоваскуларних болести бројним студијама је указано на парадоксно бољи клинички исход код гојазних особа или пацијената са *I* степеном гојазности него код нормално ухрањених. Овај „парадокс гојазности” је документнован код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом, коронарном болешћу и другим хроничним болестима [21, 22]. Великом метаанализом је показано да је рани интрахоспитални, интермедијарни и дугорочни морталитет болесника са акутним инфарктом миокарда нижи код прекомерно ухрањених, гојазних и морбидно гојазних него нормално ухрањених [23]. Још једном мета-анализом којом је било обухваћено 250.152 пацијената са стабилном ангином пекторис је показано да је морталитет био нижи код гојазних пацијената него код нормално ухрањених [5]. Слично, метаанализом у коју је било укључено 242 377 пацијената упућених на *PCI*, нађено је да су прекомерно ухрањени и гојазни болесници имали значајно мањи интрахоспитални и 12-омесечни морталитет од нормално ухрањених [24]. Код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом је нађен протективни ефекат гојазности код мушкараца али не и код жена [25].

Овај парадокс је још увек предмет дебата. Као могуће објашњење за овакве налазе наводи се селекција пацијената укључених у истраживања. Полази се од претпоставке да су нормално ухрањени пацијенти са коронарном болешћу са већом генетском предиспозицијом за развој болести и поновних коронарних догађаја односно да су гојазни пацијенти били здравији. Присуство хроничних болести и/или кахексије у групи нормално ухрањених може делом да објасни налаз лошијег исхода. Животна доб је још једна од компонената којима се објашњава бољи исход код гојазних. Морбидна гојазност је углавном карактеристика млађих особа са мање тешком коронарном болешћу. Са старењем долази до промена у дистрибуцији масног ткива која није типична за гојазност. Лечење гојазних особа почиње раније и интензивније је због добро познатих придружених фактора ризика.

Данас се доста пажње посвећује изналажењу оптималног начина процене тежине гојазности. Најчешће примењивана процена помоћу *BMI* има својих ограничења. Одређивањем *BMI* није могуће направити разлику између мишићне масе и масног ткива а пацијенти са коронарном болешћу и умереном гојазношћу на основу *BMI* могу имати очувану мишићну масу. Код високих вредности *BMI* које указују на велику масу масног ткива налаз парадокса гојазности се губи. Зато се данас инсистира на другим начинима процене гојазности преваходно централне гојазности. И док је

парадокс ствар дебате сигурно је да преваленца гојазности у свету расте, посебно у развијенијим деловима света и да је гојазност значајан фактор ризика за кардиоваскуларне болести и кардиоваскуларни морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] MacLennan W. On the Treatment of Obesity and Myxoedema by a New Preparation of Thyroid ("Thyroglandin"). *Br Med J*. 1898;2:79–80.
- [2] Perry AW. Nature and Treatment of Obesity. *Cal State J Med*. 1903;1:356–359.
- [3] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81.
- [4] Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113:898–918.
- [5] 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;368:666–78.
- [6] Van Gaal LF, Mertens IL and De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–80.
- [7] Tchernof A and Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359–404.
- [8] Lopez-Jimenez F and Cortes-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:140–9.
- [9] Ortega FB, Lavie CJ and Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118:1752–70.
- [10] Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;149:54–60.
- [11] Larsson B, Svardssudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1401–4.
- [12] Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1257–61.
- [13] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640–9.
- [14] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305–13.

- [15] 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;80:736–40.
- [16] Bhatheja S, Panchal HB, Ventura H and Paul TK. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiologic Factors and Nosologic Reevaluation. *Am J Med Sci.* 2016;352:219–22.
- [17] Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK and Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:116–20.
- [18] Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity – results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:310–5.
- [19] Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000916.
- [20] Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO and Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern Med.* 1987;147:1725–8.
- [21] Hainer V and Aldhoon-Hainerova I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S276–81.
- [22] Standl E, Erbach M and Schnell O. Defending the con side: obesity paradox does not exist. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S282–6.
- [23] Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:801–12.
- [24] Bundhun PK, Li N and Chen MH. Does an Obesity Paradox Really Exist After Cardiovascular Intervention?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1910.
- [25] Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadis C and Tousoulis D. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev.* 2016;17:989–1000.

Goran Stanković, Branislava Ivanović

OBESITY AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

S u m m a r y

Obesity is a fast growing problem that is reaching epidemic proportions world-wide and is associated with an increased risk of cardiovascular disease and premature death. Different mechanisms linking obesity to cardiovascular disease have been postulated, adding weight to classical risk factors. Adipose tissue is an active endocrine organ, which releases a large number of bioactive mediators that influence body weight homeostasis, insulin resistance, alterations in lipids, blood pressure, coagulation, fibrinolysis and inflammation, leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis. Although recent epidemiological data have demonstrated a link between mild obesity and improved survival (obesity paradox), purposeful weight reduction and exercise training seem beneficial in more severe obesity and may improve prognosis and reduce all-cause and cardiovascular mortality.

Keywords: body weight, obesity, body mass index, metabolism, cardiovascular diseases