

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 ДИЈАБЕТЕС

НЕБОЈША М. ЛАЛИЋ^{1,2}

С а ж е т а к. – Епидемиолошки подаци из различитих земаља последњих деценија указују на пораст преваленце гојазности и дијабетеса. Поред степена гојазности, бројне студије идентификују и значај локализација масног ткива (абдоминалне гојазности), као показатеља ризика од појаве типа 2 дијабетеса (Т2Д).

Заједнички механизам у основи гојазности и Т2Д представља инсулинска резистенција. Потврђена је асоцијација смањења инсулинске сензитивности са порастом ИТМ-а у патогенези Т2Д у популацији са нормалном толеранцијом глукозе. Међутим, у генези инсулинске резистенције и хиперсекреције инсулина, још снажнију фацитаторску улогу од пораста ИТМ-а има присуство абдоминалне гојазности.

У условима инсулинске резистенције, повишени нивои слободних масних киселина на нивоу β -ћелија смањују синтезу и секрецију инсулина стимулисану глукозом, испољавајући феномен липотоксичности који убрзава апоптозу и прогресивни губитак β - ћелија.

У оквиру хипертрофисаног масног ткива у гојазности развија се стање оксидативног стреса условљено повећаном активношћу ензима који продукују оксидативне радикале уз истовремено смањену антиоксидативну заштиту. Стање оксидативног стреса директно или индиректно доприноси појави инсулинске резистенције инхибицијом сигналних процеса на нивоу инсулинског рецептора, али такође доприноси дисрегулацији и промени профила секреције адипокина на нивоу масног ткива.

¹ Медицински факултет Универзитета у Београду

² Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије, Београд

Адипокини остварују интерреакцију између масног ткива и β -ћелија острваца панкреаса чинећи тзв. адипо-инсуларну осовину која може допринети исцрпљивању β -ћелија и развоју манифестног Т2Д. Са друге стране, антидијабетогени адипокин, адипонектин сматра се потенцијалним маркером у идентификацији гојазних особа са дисфункционалним масним ткивом који могу постићи најбољи учинак у превенцији Т2Д.

Кључне речи: тип 2 дијабетеса, абдоминална гојазност, инсулинска резистенција, адипокини

Према епидемиолошким подацима из различитих земаља у току последњих двадесет година региструје се значајан пораст преваленце како гојазности, тако и дијабетеса [1]. Тако, 1994. године у свега две државе САД-а, преваленца гојазности је била већа од 22%, да би 2014. г. овако велика преваленца била у већини савезних држава. Слично је забележено и са дијабетесом, где је преваленца 1994.г. била мања од 6% у већини држава, да би 2014. г. у више од половине држава САД превазишла 9% [1]. Према подацима Института за јавно здравље Србије у нашој земљи преваленца дијабетеса износи преко 8% [2].

Проспективна студија спроведена у популацији медицинских сестара у САД осамдесетих година прошлог века недвосмислено је показала да са порастом индекса телесне масе (ИТМ) инциденца дијабетеса значајно расте [3]. Пораст ризика је забележен и у групи оних са нормалним ИТМ-ом – уколико су током периода праћења добиле преко 5кг у телесној тежини, ризик од појаве дијабетеса је био готово три пута већи, а у оних које су изгубиле у телесној тежини, ризик од појаве дијабетеса је био двоструко мањи [4]. Такође, проспективна студија фактора ризика за појаву исхемијске болести срца спроведена у Шведској седамдесетих година прошлог века је још тада указала на значај тзв. абдоминалног масног ткива, мереног односом струк-кук, као предиктора појаве дијабетеса [5]. Потребно је нагласити да су резултати ове проспективне студије потврдили налазе пресечних студија које су указивале на значај не само степена гојазности, већ локализације масног ткива као фактора ризика за појаву дијабетеса [3, 4]. Група истраживача са Универзитета у Гетеборгу је указала на значајну удруженост између дистрибуције масног ткива и коморбидитета гојазности. На основу налаза ове студије показано је да је инциденца појаве Т2Д расла линеарно са порастом ИТМ-а. Када су испитаници стратификовани у терцилима ИТМ-а и терцилима односа струк-кук као мере абдоминалне гојазности, чак и у условима најмањег ИТМ-а, при највећем терцилу струк-кук показан је шест пута већи пораст ризика за појаву Т2Д. Истовремено, у условима када није био повећан однос струк-кук ни при највећем терцилу ИТМ-а

није регистрован пораст инциденце Т2Д. Коначно, у условима највећег ИТМ-а удео абдоминалне гојазности (однос струк-кук) је имао највећи утицај на ризик за појаву Т2Д. Ризик је порастао тридесет пута у групи особа које имају прекомерну телесну тежину рачунајући од најмањег у односу на највећи терцил за однос струк-кук. Ова студија је први пут указала на значај процене абдоминалне гојазности, као показатеља ризика од појаве Т2Д [5].

Бројне студије су указале да заједнички механизам у основи гојазности и Т2Д представља инсулинска резистенција, међутим, неће све гојазне особе развити Т2Д. У студији значаја инсулинске резистенције у патогенези Т2Д у популацији са нормалном толеранцијом глукозе, потврђена је асоцијација смањења инсулинске сензитивности мерене златним стандардом, еугликемијским хиперинсулинемијским клампом, са порастом ИТМ-а. У условима пораста ИТМ-а за 10 kg/m^2 , регистрован је пад инсулинске сензитивности за 25% и то доминантно на нивоу скелетних мишића [6]. У овој студији је јасно показано да хиперсекреција инсулина која се региструје код гојазних пацијената јесте условљена инсулинском резистенцијом али и још другим недовољно испитаним чиниоцима. У условима дуготрајне хиперсекреције инсулина, долази до исцрпљивања функције β -ћелије када је она мање робусна и отпорна на овај изазов, што је основни пут до појаве Т2Д. У генези инсулинске резистенције и хиперсекреције инсулина, присуство абдоминалне гојазности има још снажнију фацитаторску улогу од пораста ИТМ-а [6].

Показано је да би више механизма могло повезивати стање инсулинске резистенције и пропадање бета ћелија. У том смислу, један од механизма је заснован на повећаном ослобађању неестерификоване масне киселине пореклом из масног ткива. У условима инсулинске резистенције долази до повећања липолизе и ослобађања неестерификованих масних киселина, да би се обезбедио извор енергије за ћелије организма. Међутим, истовремено повишени ниво ослобођених неестерификованих масних киселина на нивоу β -ћелија смањује синтезу инсулина и секрецију инсулина стимулисану глукозом, испољавајући феномен липотоксичности који убрзава апоптозу и прогресивни губитак β -ћелија [7, 8].

Гојазност се карактерише повећаним бројем и волуменом адипоцита, што доводи до повећане акумулације триглицерида и измењене функције самих адипоцита, односно адипозопатије. У оквиру хипертрофисаног масног ткива у гојазности развија се стање оксидативног стреса, које се манифестује повећаном продукцијом реактивних кисеоничних остатака (*reactive oxygen species*, *ROC*). Стање оксидативног стреса директно или индиректно доприноси појави инсулинске резистенције инхибицијом сигналних процеса на нивоу инсулинског рецептора, али такође доприноси дисрегулацији и промени профила секреције адипокина на нивоу

масног ткива. Масно ткиво у негојазних особа поседује очувану активност ензима одговорних за антиоксидативну одбрану, којом успева да савлада повећану продукцију слободних радикала и других оксиданата. У условима гојазности, показана је значајно смањена активност антиоксидантних ензима као што су каталаза, супероксид дисмутаза (СОД1) и глутатион пероксидаза (ГПХ). Ови налази управо указују да повећана активност ензима који продукују оксидативне радикале и смањена активност антиоксидативних ензима резултује повећаним оксидативним стресом у масном ткиву гојазних пацијената. Интересантно је да су ове промене као и промене у активности НАДПХ оксидазе показане само у масном ткиву, али не и на нивоу јетре, скелетних мишића или других органа [9–11].

Повећано ослобађање неестерификованих масних киселина значајно повећава инсулинску резистенцију и утиче на смањење инсулинске секреције механизмима који су обједињено објашњени у тзв. хипотези преливања. Према овој хипотези, када се у условима гојазности превазиђе капацитет складиштења триглицерида у адипоцитима, долази до преливања масти у мишићно ткиво што појачава периферну инсулинску резистенцију, у јетру доводећи до повећања глуконеогенезе, и у панкреас доводећи до смањења инсулинске секреције [12].

С друге стране, адипоцитопатију карактерише инфламација ниског интензитета која такође индукује бројне промене. Долази до активације Ц3 компонента комплемента који стимулише акумулацију триглицерида и инхибира липолизу, доводећи до хипертрофије адипоцита. Под дејством измењеног цитокинског секреторног одговора долази до инфилтрације масног ткива ћелијама имуног ситета (Т лимфоцитима, Б лимфоцитима, дендритичним ћелијама и макрофазима). Унутар масног ткива, ЦД4+Т лимфоцити који се на овај начин акумулирају могу имати про-инфламаторно (Тх1, Тх17) али и антиинфламаторно дејство (Тх2) и зависи од спољних и унутрашњих фактора које од ових дејстава ће преовладати. У следећем кораку антиинфламаторни цитокини (ИЛ-4, ИЛ-10) промовишу диференцијацију макрофага у антиинфламаторни М-2 тип, док проинфламаторни цитокини (ИФН- γ , ИЛ-17) промовишу настанак проинфламаторног М-1 типа [13]. Макрофази М1 типа представљају основу инфламаторног процеса у масном ткиву а поред њих у процесу хроничне инфламације ниског степена учествују и друге мијелоидне ћелије, нарочито дендритичне ћелије [14].

Истраживања на анималним моделима су показала да се може постићи раздруживање добијања у телесној тежини и повећање инсулинске резистенције у моделу тзв. *T-bet knock out* мишева и смањење продукције ИФН γ у условима дијете са повећаним уносом масти. Квантитативном анализом, у условима повећања телесне масе у ових мишева, показано

је значајно смањење броја ЦД4+ Т лимфоцита, ЦД8+ Т лимфоцита, и НК ћелија, и смањена продукција инфламаторних цитокина укључујући ИФН γ , ТНФа, ИЛ-1 β , и ИЛ-6 (15). На овај начин показано је да се на нивоу Т регулаторних лимфоцита може постићи модулација запаљења ниског интензитета у оквиру адипозопатије [15].

Узимајући у обзир све наведене карактеристике масног ткива у гојазности, постоје бројни чиниоци који могу стимулирати даљу прогресију ка преддијабетесу и дијабетесу. Епидемиолошке али и механицистичке студије су показале да је величина висцералног масног ткива најснажнији промотор прогресије ка преддијабетесу и дијабетесу, значајно снажнији од пораста укупне гојазности [16, 17].

Улога масног ткива у организму није само да чува и ослобађа масне киселине и друге метаболите, оно секретује више од 600 биоактивних фактора које дефинишемо као адипокини. На нивоу масног ткива они доприносе модулацији адипогенезе, миграцији имуних ћелија у масно ткиво и метаболизам масних ћелија. На нивоу читавог организма, адипокини модулишу и регулишу различите биолошке процесе на нивоу мозга, јетре, мишићног ткива, васкулатуре, срца и β -ћелија. Јасно је показана њихова значајна улога у регулацији апетита и осећаја ситости, потрошње енергије, инсулинској сензитивности и инсулинској секрецији, инфламацији, регулацији крвног притиска, хомеостази и ендотелијалној дисфункцији [18]. У том смислу показана је и њихова улога као потенцијалних маркера развоја Т2Д, а у условима присутне инфламације у масном ткиву, секреторни профил адипокина постаје снажно дијабетоген.

Међу адипокинима са дијабетогеним учинком издвајају се ТНФа, ИЛ-6, резистин и РБП 4 док најзначајније антидијабетогено дејство показују адипонектин, лептин, висфатин и оментин [19]. Данас је познато да адипокини остварују интерреакцију између масног ткива и β -ћелија острваца панкреаса чинећи тзв. адипо-инсуларну осовину која може допринети исцрпљивању β -ћелија и развоју манифестног Т2Д. Док позитивни утицај адипокина подразумева стимулацију синтезе и секреције инсулина, као и пролиферацију ћелија, негативни ефекат се остварује инхибицијом синтезе и секреције инсулина, повећањем апоптозе и/или некрозе β -ћелија [20]. Регулација глукозом стимулисане инсулинске секреције је комплексна и условљена дејством многих адипокина на пострецепторском нивоу у β -ћелији. Инхибиција инсулинских сигналних путева адипокинима се може остваривати како на нивоу фосфатидил-инозитол 3 киназног (ПИК3) пута, тако и делујући на пут митогеном активирани протеин киназе (МАПК) [20].

У оквиру испитивања важне улоге адипокина на појаву Т2Д у гојазности и могуће модулације овог процеса, посебна пажња је усмерена на

значај адипонектина, антидијабетогеног адипокина са снажним анти-инфламаторним могућностима и показаном асоцијацијом са смањењем инсулинске резистенције, кога ексклузивно секретују адипоцити. У метаанализи која је обухватила 13 проспективних студија и преко 14 000 учесника, показано је да је повишен ниво адипонектина линеарно повезан са смањеним ризиком од појаве Т2Д. Иако ова анализа није указала на каузални однос повишеног нивоа адипонектина и ниског ризика од појаве Т2Д, јасна дозно-зависна асоцијација може указати на адипонектин као потенцијални маркер у идентификацији гојазних особа са дисфункционалним масним ткивом који могу имати највећи бенефит у превенцији Т2Д [21].

Насупрот овом антидијабетогеном учинку, описани су бројни механизми дијабетогеног деловања продуката масног ткива.

Значајној дисфункцији β -ћелије доприноси и хронично повишен ниво слободних масних киселина дугог ланца, за који је показано у експерименталним условима да доводи до инхибиције инсулинске секреције. Управо слободне масне киселине и ацил-коензим А могу да отворе калијумове канале и тиме инхибирају секрецију инсулина. Такође, слободне масне киселине повећавају експресију развезујућег протеина 2 (*uncoupling protein 2*; УЦП-2), који смањује продукцију аденозин-трифосфата неопходног за секрецију инсулина. Слободне масне киселине такође могу да индукују апоптозу β -ћелија посредством стреса ендоплазматског ретикулума, инхибишући експресију антиапоптотичног фактора Бцл-2.

Лептин има такође антиапоптотичан утицај на β -ћелије, који се смањује уколико расте резистенција на лептин у условима гојазности. Антиапоптотични ефекат лептина остварује се инхибицијом продукције азот-оксида (НО). Наиме, показано је да НО индукује апоптозу смањењем залиха калцијума у ендоплазматском ретикулуму доводећи до стреса ендоплазматског ретикулума.

ТНФа инхибира секрецију инсулина, али и пренос инсулинског сигнала у β -ћелији, доводи до оштећења ДНК β -ћелије индукујући њену апоптозу [21, 22].

Иако су, нарочито у последњој деценији, учињени велики напори да се дефинише генетска контрола настанка Т2Д посебно код гојазних особа, ови напори нису дали очекиване резултате. Знатно боље су проучени фактори спољне средине и њихов утицај на појаву Т2Д у гојазних особа, што је условило да се и покушаји превенције ове болести данас првенствено заснивају на интервенцији у области промене начина живота и врло ограничене ефекте медикаментне интервенције агенсима који модулирају првенствено инсулинску резистенцију а нешто ређе подстичу инсулинску секрецију [23].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Long Term Trends in Diabetes, April 2016. CDC's Division of Diabetes Translation. National Diabetes Surveillance System available at <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics>.
- [2] Incidenca i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 2010.
- [3] Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17(9):961–9.
- [4] Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481–6.
- [5] Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985;34:1055–1058.
- [6] Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997;100(5):1166–73.
- [7] Mukherjee B, Hossain CM, Mondal L, Paul P, Ghosh MK. Obesity and insulin resistance: an abridged molecular correlation. *Lipid Insights*. 2013;6:1–11.
- [8] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840–6.
- [9] Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(5):e330–41.
- [10] Lim S, Despres JP, Koh KK. Prevention of atherosclerosis in overweight/obese patients. - In need of novel multi-targeted approaches-. *Circ J*. 2011;75(5):1019–27.
- [11] Yang J, Kang J, Guan Y. The mechanisms linking adiposopathy to type 2 diabetes. *Front Med*. 2013;7(4):433–44.
- [12] Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiologic considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:13–19
- [13] Richardson VR, Smith KA, Carter AM. Adipose tissue inflammation: feeding the development of type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2013;218(12):1497–504
- [14] Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113–27.
- [15] Wali JA, Thomas HE, Sutherland AP. Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:331–40.
- [16] Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, Grundy SM, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150–9.
- [17] Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230–40.
- [18] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006; 444(7121):847–53.

- [19] Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2013;216(1):T37–45.
- [20] Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302(2):179–88.
- [21] Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(24):2959–71.
- [22] Marroquí L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, Nadal A, Quesada I. Role of leptin in the pancreatic β -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2012;49(1):R9–17.
- [23] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future. *Lancet.* 2014; 383: 1068–1083.

Nebojša M. Lalić

OBESITY AND DIABETES

S u m m a r y

Epidemiological data from different countries in recent decades have demonstrated an increase in the prevalence of obesity and diabetes. In addition to the degree of obesity, a number of studies identified the importance of adipose tissue distribution (abdominal obesity), as an indicator of the risk of type 2 diabetes (T2D).

Obesity and T2D are sharing insulin resistance as an underlying pathophysiological mechanism. It has been confirmed the association of insulin sensitivity reduction and increasing body mass index (BMI) contributes to the pathogenesis of T2D. Abdominal obesity has exerted even stronger influence than the increase in BMI in the development of insulin resistance and hyperinsulinemia.

In the settings characterized by insulin resistance, elevated blood levels of free fatty acids decrease the synthesis and glucose stimulated insulin secretion, exhibiting a phenomenon by which lipotoxicity accelerate apoptosis, and the progressive loss of β -cells.

In obesity, hypertrophy of adipose tissue develops the state of oxidative stress caused by the increased activity of the enzymes producing oxidizing radicals and a reduced anti-oxidant protection at the same time. Oxidative stress contributes directly or indirectly to the occurrence of insulin resistance by inhibiting the signaling processes on the level of the insulin receptor, but also contributes to the dysregulation and secretion of adipokines, at the level of adipose tissues.

Adipokines interreact between adipose tissue and pancreatic β -cells forming adipo-insular axis, which may contribute to the dysfunction of β -cells and the development of overt T2D. On the other hand, antidiabetogenic adipokine adiponectin, is suggested to be a potential marker to identify obese patients with dysfunctional fat tissue that may have the greatest benefit in the prevention of T2D.

Key words: type 2 diabetes, obesity, insulin resistance, adipokines