

# 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,<br>Горица Марић, <i>Национални подаци везани за епидемију<br/>гојазности у Србији</i> ..... | 1   |
| Tatjana Pekmezović, Darija Kisić-Tepavčević, Dragan Miljuš,<br>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<br/>и кардиоваскуларни систем</i> .....  | 39  |
| Goran Stanković, Branislava Ivanović, <i>Obesity<br/>and cardiovascular system</i> .....   | 48  |
| Мирјана Шумарац-Думановић, <i>Асоцијација субклиничке<br/>атеросклерозе и инфламације у гојазности</i> .....   | 49  |
| Mirjana Šumarac-Dumanović, <i>The link between subclinical<br/>atherosclerosis and inflammation in obesity</i> .....                                   | 69  |

|   |     |
|---|-----|
| Драган Мицић, Снежана Половина, <i>Медикаментозно<br/>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<br/>и ендокрини ефекти баријатријске хирургије</i> . . . . . | 97  |
| Snežana Polovina, Dragan Micić, <i>Metabolic and endocrine<br/>effects of bariatric surgery</i> . . . . .   | 110 |

# МЕТАБОЛИЧКИ И ЕНДОКРИНИ ЕФЕКТИ БАРИЈАТРИЈСКЕ ХИРУГИЈЕ

СНЕЖАНА ПОЛОВИНА<sup>1</sup>, ДРАГАН МИЦИЋ<sup>2,3,4</sup>

С а ж е т а к. – Баријатријска или метаболичка хирургија је један од модалитета лечења патолошке гојазности. Циљеви овог терапијског приступа се крећу од смањења телесне масе до побољшања метаболичких абнормалности.

Познато је да након баријатријских операција ремисија дијабетеса типа 2 наступа код скоро 90% пацијената. Тачан механизам који доводи до побољшања гликорегулације и смањења инсулинске резистенције није познат. Раније студије поткрепљују улогу опоравка секреције *GLP-1* након операције и утицај инкретина, док су неке друге теорије на страни анти-инкретина. После *RYGB*-а смањује се ниво једног од орексигених пептида, грелина, док се ниво анорексигених пептида *GLP-1*, *PYY* и *OXM* повећава. После ове операције се мења и ниво хормона који утичу на глукозу и липидни метаболизам као што су инсулин, амилин и лептин. Повећава се и ниво антиинфламаторног цитокина, адипонектина. Смањење нивоа глукозе у крви настаје услед повећања инсулинске сензитивности.

Мањи метаболички ефекат има постављање подесиве желудачне траке (gastric binding). После ове процедуре одговор *GLP-1* на стимулацију глукозом остаје смањен као и одговор *PYY* и грелина, а ниво лептина је виши него након *RYGB*-а.

Више студија је показало значајно побољшање квалитета сексуалног живота мушкараца након баријатријских операција услед повећања нивоа

---

<sup>1</sup> Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

<sup>2</sup> Клинички центар Србије, Београд

<sup>3</sup> Медицински факултет Универзитета у Београду

<sup>4</sup> Одељење Медицинских наука САНУ

тестостерона и снижавања нивоа естрадиола у односу на период пре операције. Код жена са синдромом полицистичних јајника и неплодношћу, након баријатријских операција се менструални циклус нормализује у 85% оперисаних, а око 60% оствари трудноћу у периоду од три године после баријатријске операције.

*Кључне речи:* гојазност, *RYGB*, ремисија дијабетеса, синдром полицистичних јајника, *GLP-1*

Повећање телесне масе на рачун масне масе тела је удружено с краћим животним веком, вишеструко већим ризиком за обојевање од дијабетеса типа 2, кардиоваскуларних обољења, репродуктивних поремећаја и малигних болести. Маст депонована у поткожном слоју има улогу у спречавању расхлађивања, представља енергетски депо у оба пола, а у телу жена обезбеђује и резерве енергије неопходне у току трудноће. Поткожно масно ткиво има протективни метаболички ефекат што се код особа са већим нагомилавањем масти у супкутаном слоју у пределу трбуха и слабинског дела огледа у мањем степену инсулинске резистенције. Периферна гојазност је карактеристична за женски пол и подразумева веће депоновање масног ткива у супкутаном глутеалном подручју и у пределу бутина [1]. Централна гојазност је повезана са метаболичким и кардиоваскуларним обољењима и карактеристична је за мушки пол [2]. По завршеном генеративном периоду, у телу жена са смањењем нивоа естрогена долази до прерасподеле масног ткива са периферије у централне делове тела и то је један од разлога што се у том периоду ризик од кардиоваскуларних догађаја изједначава у оба пола [3].

## ЦЕНТРАЛНИ НЕРВНИ СИСТЕМ И ГОЈАЗНОСТ

Централни нервни систем је главни регулатор енергетске равнотеже у организму. До центра у хипоталамусу аферентни нервни и хормонални сигнали „доносе информације“ о ситости и количини масног ткива. У хипоталамусу се активирају еферентни неурохемијски сигнали са циљем одржавања енергетског баланса. У *nucleus arcuatus*-у се налазе два типа неурона: орексигени, одговорни за осећај глади и анорексигени, чија стимулација изазива осећај ситости. Анорексигени неурони производе *POMC* (*proopiomelanocortin*) који делујући на вентромедијално једро хипоталамуса смањује потребу за уносом хране и повећава потрошњу енергије. И други делови мозга учествују у очувању енергетске хомеостазе као што



су нуклеус стриатум, амигдала, инсула, орбитофронтални режањ и вен- тромедијални префронтални кортекс.

Амигдала и инсула примају информације чула укуса, мириса и информације из црева. Свесна контрола апетита се одиграва у фронталном режњу мозга. Ситост активира префронтални кортекс, док гладовање повећава активност хипоталамуса, инсуле и стриатума. Код гојазних особа се јавља прекомерни одговор на визуелни подражај у деловима мозга за награде, емоције, мотивацију и сећања. Утврђено је да дуготрајна изложеност укусној, лако доступној, висококалоричној храни утиче на смањење активности зона мозга одговорних за награђивање након уноса хране, односно да је потребан унос веће количине такве хране да би се постигао жељени осећај задовољства и тиме се објашњава повећан енергетски унос упркос реалним потребама организма. Нагомилана енергија се депонује у адипоцитима у супкутаном и висцералном простору, малој карлици, мишићима, периваскуларно и периосеално. Иако се број адипоцита дефинише у раном детињству ако се депоновање масти настави кроз дужи период, осим хипертрофије, долази и до хиперплазије, односно повећања броја адипоцита [4].

Одрасле особе са значајнијим дефицитом хормона (*GH*) раста имају поремећаје карактеристичне за метаболички синдром. Постоји јасна инверзна повезаност између нагомилавања висцералне масти и секреције *GH* код одраслих. Смањена секреција *GH* често је удружена са смањеном секрецијом *IGF-1* што има утицаја на појаву компонената метаболичког синдрома [5]. Низак ниво *GH* се у гојазности сматра функционалним стањем које се побољшава након смањења телесне масе. Применом тестова за стимулацију секреције *GH* могу да се издвоје особе са слабијим одговором на стимулацију и нижим нивоом *IGF-1* које имају повећан кардиоваскуларни ризик, код којих се после баријатријске операције не добија очекивани баријатријски и метаболички одговор [6]. С друге стране, дуготрајна калоријска рестрикција применом редукционе дијете или постављањем подесиве желудачне траке смањује активност *GH/IGF-1* осовине [7].

## ТИРЕОИДНИ ХОРМОНИ И БАРИЈАТРИЈСКЕ ОПЕРАЦИЈЕ

Тиреоидни хормони имају значајну улогу у енергетској потрошњи и регулацији апетита док су за информацију о енергетским залихама организма одговорни хормони и цитокини из адипоцита. За одржавање енергетског баланса је неопходна стална интеракција између тиреоидних хормона и регулаторних механизма у адипоцитима и мозгу [8].

Субклинички хипотиреоидизам се у највећем броју случајева побољшава после баријатријских операција, док се не уочавају промене у нивоу *LDL* холестерола. Ово указује да субклинички хипотиреоидизам код екстремно гојазних особа није право хипотиреоидно стање него адаптивни механизам на абнормалну акумулацију масти [9]. Занимљива је и повезаност између нивоа лептина, хормона из адипоцита и аутоимуне тироидне болести. Основна улога лептина је одржавање енергетског баланса и регулација телесне масе. Наиме, лептин смањује унос хране везујући се за анорексигене рецепторе у хипоталамусу и подстичући потрошњу енергије. Лептин учествује у ослобађању инфламаторних цитокина који су део инфламаторног одговора и доприносе одржавању стања системске инфламације ниског степена. Особе са израженијом лептинском резистенцијом имају већу вероватноћу да оболе од аутоимуне тироидне болести и следственог хипотиреоидизма [10]. За сад нема клиничког оправдања да се супституцијом тироксина коригује изолована хипертиреотропинемија код екстремно гојазних [8]. Смањење телесне масе је праћено смањеним потребама за тироксином код особа са субклиничким хипотиреоидизмом што се објашњава смањењем масне масе тела.

Након баријатријске операције, због континуираног смањења калоријског уноса и наглог губитка масне масе долази до смањења секреције Т3 и смањења енергетске потрошње, што може да буде узрок потешкоћа у даљој редукцији телесне масе. Код особа оболелих од хипотиреоидизма препоручује се периодично праћење тироидне функције у циљу подешавања дозе тироксина у зависности од смањења телесне масе, односно губитка масне масе тела [11].

## ХИПЕРКОРТИЦИЗАМ И БАРИЈАТРИЈСКЕ ОПЕРАЦИЈЕ

Метаболизам глукокортикоида у масном ткиву је оштећен код екстремно гојазних особа. Однос кортизола и кортизона у адипоцитима је повећан у корист кортизола и нормализује се након губитка ексцесивне масне масе. Управо ове промене које су значајније на нивоу кортизола упућују на вероватноћу да је у питању адаптивни механизам организма на нагомилавање масне масе [12]. Хиперкортицизам се ретко среће у општој популацији и инциденца хиперкортицизма услед Кушингове болести је 1,2–1,7 на милион болесничких година [13]. Међу гојазним особама инциденца и преваленца овог синдрома, по неким ауторима достиже чак 9,3%. Исти аутори сматрају да је узрок малог броја дијагностикованих случајева Кушинговог синдрома међу екстремно гојазним особама чињеница да особе са Кушинговим синдромом имају четири пута већи

ризик од превремене смрти услед кардиоваскуларних догађаја као што су коронарна болест, конгестивна срчана слабост и инфаркт миокарда те се дијагноза код великог броја пацијената не постави током живота. Неке студије су показале да је мала вероватноћа да особе са нелеченим Кушинговим синдромом достигну индекс телесне масе већи од  $60 \text{ kg/m}^2$ , а да при том не доживе неки нежељени кардиоваскуларни догађај [14], [15]. Недијагностиковани Кушингов синдром може да изазове велике преоперативне и постоперативне компликације код пацијената који се подвргну баријатријској хирургији. Ендогени хиперкортицизам смањује мишићну масу, повећава фрагилност костију због смањења минералне коштане густине, ремети електролитски баланс, док малапсорпција и ограничени унос нутријената после баријатријске операције погоршава нутритивни статус и може да доведе до виталне угрожености пацијента [16], [17].

## ГОЈАЗНОСТ, РЕПРОДУКТИВНА ФУНКЦИЈА И БАРИЈАТРИЈСКЕ ОПЕРАЦИЈЕ

Гојазност у значајној мери ремети функцију репродуктивног система. Код гојазних жена је значајна преваленца поремећаја менструалног циклуса, ановулација и неплодности. Процент спонтаних и успешних асистираних трудноћа је мањи што је већи индекс телесне масе. Карактеристичан је слабији одговор на стимулацију овулације, процес вештачке оплодње и нидацију оплођене јајне ћелије код гојазних жена. Претпоставља се да је лептин одговоран за стимулацију гонадотропина који подстичу почетак пубертета, за који је неопходно да се у телу налази одређена количина масног ткива. Повећање нивоа лептина услед смањења броја лептинских рецептора, смањује пулсатилну секрецију гонадотропина што има за последицу изостанак развоја доминантног фоликула, ооцитне матурације и овулације. Код мушкараца исти механизам доводи до смањене секреције тестостерона. Лептински рецептори се налазе на површини гранулоза и тека ћелија оваријума и претпоставља се да има инхибиторни ефекат на процес стероидогенезе [18].

Гојазне особе имају поремећај стероидогенезе који се односи на естрогене, андрогене и *SHBG* (*sex-hormone binding globulin*). Смањена синтеза транспортног протеина, *SHBG*, омета преношење хормона до циљних ткива и условљава изложеност ткива дејству већих концентрација слободног естрогена. Упркос поремећеном односу *SHBG*-а и слободног естрогена, у серуму је ниво естрогена нормалан или незнатно повишен због велике способности масног ткива да депонује вишак хормона. Жене са централним типом гојазности имају мању количину *SHBG*-а у односу на оне које

имају периферну дистрибуцију масти у телу. Низак ниво *SHBG*-а код жена са висцералном гојазношћу условљава и већу продукцију и метаболички клиренс тестостерона и дихидротестостерона што представља водећи узрок појачане маљавости маскулине дистрибуције [19].

Грелин је још један хормон за кога се претпоставља да има утицај на репродуктивне поремећаје код гојазних жена. Овај хормон се лучи у највећој мери у желуцу и учествује у контроли уноса хране. Грелин је орексигени пептид, који повећава осећај глади и тако доприноси одржавању енергетске равнотеже у телу. Рецептори за грелин се такође налазе на ћелијама оваријума и тестиса. Активирањем грелинских рецептора на гонадама грелин инхибише неке од ензима који учествују у синтези андрогена [20]. Фоликулостимулирајући хормон и инсулин подстичу стероидогенезу која повећава утицај лутеинизирајућег хормона на ћелије гранулозе доводећи до заустављања митоза и даље диференцијације гранулоза ћелија у преовулаторним фоликулима. Ова превремена лутеинизација води ка ановулацији и поремећају менструалног циклуса [21].

Хируршко лечење гојазности се показало као ефикасан метод за лечење синдрома полицистичних јајника (PCOS) не само код жена које планирају трудноћу, него и код адолесценткиња које осим PCOS-а имају и метаболички синдром. После баријатријских процедура се смањује телесна маса, нормализује се хипоталамо-хипофизно-оваријална осовина, устаљује се менструални циклус, смањује се кардиоваскуларни ризик, смањује се количина андрогена и клинички симптоми хиперандрогенизма и повећава се могућност зачећа [22].

Ниво укупног и слободног тестостерона код мушкараца обрнуто је пропорционалан степену гојазности. Уочена је повезаност између инсулинске резистенције, метаболичког синдрома, дијабетеса типа 2 и стеченог мушког хипогонадизма. Повећана активност ензима ароматазе П450 у масном ткиву покреће хипоталамо-хипофизно-гонадалну негативну повратну спрегу [23]. Индекс телесне масе већи од 30 кг/м<sup>2</sup>, као и мањи од 19 кг/м<sup>2</sup>, праћени су мањим волуменом тестиса и оштећеном сперматогенезом. Свако повећање телесне масе од 9 кг повећава ризик од инфертилитета за 10% [24], [25].

Физички узроци инфертилитета код гојазних мушкараца су повишена скротална температура, прекиди дисања током сна (*sleep apnea-CA*) који доводе до ремећења секреције гонадотропина и тестостерона и ерекtilна дисфункција, такође услед ниског нивоа тестостерона. Ове физичке и последичне хормонске промене воде ка снижавању нивоа инхибина Б што узрокује олиго или азооспермију и смањење волумена сперме [26]. За сперматогенезу је најповољнија скротална температура 35–36 степени Целзијуса. Код екстремно гојазних мушкараца скротална кеса је испуњена

масноћом која спречава расхлађивање тестиса што повећава оксидативни стрес, услед чега долази до фрагментације ДНК у сперматозоидима. Оперативно уклањање скроталне масти побољшава квалитет сперме и на рачун броја и покретљивости сперматозоида. [27].

Више од 40 гена је повезано са гојазношћу али да би се гојазност фенотипски испољила неопходно је садејство фактора средине. Гојазност оца у тренутку зачећа детета има такође утицај на појаву гојазности код деце, а објашњење може да буде различита РНК експресија и метилација ДНК у сперматозоидима гојазних у односу на нормално ухрањене мушкарце. Скорашња студија је показала да након смањења телесне масе после баријатријске хирургије долази до промене метилације ДНК у сперматозоидима, посебно у локусима за централну контролу апетита што показује да се епигеном људских сперматозоа мења под утицајем фактора средине [28]. Метилација ДНК је повећана и у НК (*natural killer*) субпопулацији лимфоцита у крви гојазних болесника са типом 2 дијабетеса, а узрок је дијетом индукована гојазност и инфламација која води до инсулинске резистенције [29]. Повећана метилација ДНК у Б и НК лимфоцитима указује на повезаност оштећења имуне функције и епигенетских промена и које су описане код особа оболелих од типа 2 дијабетеса и других метаболичких обољења у чијој основи је инсулинска резистенција [30].

Многи истраживачи су показали негативни утицај ексцесног индекса телесне масе на ниво тестостерона, сексуалну функцију мушкараца и квалитет сперме. Могући механизам у позадини овог поремећаја је смањена секреторна функција хипоталамуса и хипофизе, ексцес естрогена и смањење секреције *SHBG*-а. Пептиди који се ослобађају из адипоцита могу да модификују репродуктивну функцију [31]. Проспективна студија спроведена на мушкој популацији екстремно гојазних особа са индексом телесне масе  $50 \pm 11,9$  кг/м<sup>2</sup>, након *LSG*-а (*laparoscopic sleeve gastrectomy*) показала је значајно повећање нивоа *SHBG*-а, лутеинизирајућег хормона и укупног тестостерона. Параметри метаболичког синдрома су се смањили са 75% на 25% и закључено је да *LSG* независно од смањења масе тела, повећава ниво тестостерона и *SHBG*-а [32].

## МЕТАБОЛИЧКИ ЕФЕКТИ БАРИЈАТРИЈСКЕ ХИРУРГИЈЕ

Инсулинска резистенција је главни фактор ризика за обољевање од типа 2 дијабетеса у популацији гојазних. Системска инфламација ниског степена коју изазивају инфламаторни цитокини из адипоцита препуњених машћу, међу којима је водећи *TNF- $\alpha$*  (*tumor necrosis factor alpha*), смањује активност инсулинских рецептора. Липотоксични ефекат услед недовољне

активности инсулина изазива повећање концентрације слободних масних киселина, које смањују инсулинску сензитивност на нивоу хепатоцита. Липотоксичност оштећује сигналну каскаду у инсулинској сензитивности [4].

Ризик за настајање дијабетеса типа 2 се повећава са степеном и трајањем гојазности. Више од 80% пацијената са типом два дијабетеса има прекомерну телесну масу, око 50% је гојазно, а око 10% екстремно гојазно [33]. У почетку је циљ баријатријских операција било само смањење телесне масе, а током праћења оперисаних пацијената је примећено да је код особа са поремећеном глукозном толеранцијом наступила нормализација гликорегулације у 98% случајева, а ремисија дијабетеса у 75% оболелих. Претпостављено је да су повољни метаболички ефекти као што је ремисија дијабетеса, хипертензије, *sleep apnea* синдрома, кардиопулмоналне инсуфицијенције, артропатије и инфертилности наступили делом због значајно смањеног калоријског уноса, али да постоје и ефекти који су независни од смањења телесне масе. Ниједна друга терапија не омогућава комплетну и дуготрајну ремисију дијабетеса као баријатријска хирургија која се управо због тог ефекта све чешће назива, метаболичка хирургија. Однедавно је метаболичка хирургија уврштена у алгоритме лечења типа 2 дијабетеса за особе са индексом телесне масе од 35 кг/м<sup>2</sup> али и за оне са 30–35 кг/м<sup>2</sup> са незадовољавајућом регулацијом дијабетеса [34].

У механизме који доводе до ремисије дијабетеса, а независни су од смањења телесне масе спада измењено лучење инкретина, хормона танког црева, након баријатријских процедура. Познато је да је секреција глукагона одговорна за хепатичну продукцију глукозе и јутарњу и пост-прандијалну хипергликемију код оболелих од типа 2 дијабетеса. Претпоставља се да узрок хиперглукагонемије лежи у смањеној супресији лучења глукагона од стране *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) после оралног уноса глукозе. Студије у којима је примењиван *GLP-1* рецепторски агониста *exendin 9-39*, показале су важну улогу овог инкретина у супресији лучења глукагона која тиме постаје подједнако важна за појаву дијабетеса као и недовољна секреција или активност инсулина [35].

Да би се постигао жељени ефекат метаболичке хирургије на гликорегулацију и ремисију дијабетеса, важно је време од момента постављања дијагнозе до упућивања на операцију. Особе са преддијабетесом или недавно откривеним дијабетесом имају највећу шансу да постигну комплетну ремисију дијабетеса. Велика вероватноћа комплетне или делимичне ремисије може да се очекује и код особа са почетним микро или макроваскуларним компликацијама, као и смањење интензитета компликација. Дугогодишњи дијабетесни болесници са узнапредовалим микро и макроваскуларним компликацијама нису добри кандидати за баријатријску хирургију јер постоперативне, малапсорпције нутријена-

та могу да погоршају оштећење органа узроковано ангиопатијом [36]. Код рестриктивне процедуре као што је постављање подесиве желудачне траке вероватноћа ремисије дијабетеса је око 52%. Лапароскопска *sleeve gastrectomy* је такође рестриктивна процедура са већим процентом ремисије дијабетеса, који се након 5 година изједначава са ремисијом након комбиноване рестриктивно-малапсорптивне процедуре (*Roux-en Y gastric bypass*, RYGB), а праћена је мањим бројем компликација због малапсорпције нутријената. Након RYGB-а ремисија може да се очекује код 75–80% оперисаних, док код *Biliopancreatic diversion with duodenal »switch«* (BPD/DS) комплетну ремисију постиже чак 92% оперисаних. Под комплетном ремисијом дијабетеса подразумева се вредност гликозилованог хемоглобина < 6,5%, без примене антихипергликемијских лекова [37], [38].

Ради процене могућности постизања ремисије дијабетеса користе се различити бодовни системи. Један од популарнијих предиктивних система је *Diabetes remission score* (DRS) који обухвата дужину трајања дијабетеса, постојање микро и макроваскуларних компликација, терапију дијабетеса и ниво Ц пептида након стимулације. Сваки од параметара се бодује са 1 или 2 бода. Што је скор мањи, шанса за настанак ремисије дијабетеса је већа [39]. Други, такође често коришћен предиктивни бодовни систем је *DiaRem Score*, који уз параметре које оцењује претходни систем, обухвата и вредност гликозилованог хемоглобина [40].

Једна од хипотеза о механизму ремисије дијабетеса и других метаболичких коморбидитета после метаболичке хирургије је хипотеза о промени цревне флоре. Гастроинтестинални тракт је екосистем који осим варења хране и имуномодулације има и значајан утицај на телесну масу. У људским цревима се налази  $100^{14}$  микроорганизама, односно око 2 кг микроорганизама. Број бактерија почиње да се повећава од илеума и достиже максимум у колону у коме доминирају анаеробне врсте. Новорођенче се рађа са стерилним цревним садржајем и прву контаминацију дигестивног тракта доживљава пролазећи кроз порођајни канал. Деца рођена царским резом буду изложена колонизацији црева нешто касније, другим врстама микроорганизама у односу на децу која су прошла кроз вагинални канал што може да утиче на имунолошки одговор и појаву гојазности. Код особа које једу превасходно биљну храну, у цревима доминирају микроорганизми, као што је *Prevotella*, који могу с лакоћом да варе скроб, док су код доминантног уноса меса присутне у значајнијој количини бактерије за деградацију протеина као што су *Bifidus* бактерије [41].

Цревна флора може да буде и окидач системске инфламације и периферне инсулинске резистенције која са смањеним инкретинским одговором погоршава стање хипергликемије. Ово је показатељ уске повезаности цревне микробиоте и гојазности и метаболичког синдрома [42]. У стању

уравнотежене исхране, бактерије у цревима су у равнотежи али промене количине појединих бактерија или њихове дистрибуције у цревима настаје дисбиоза која је праћена инфламаторним болестима црева, појавом гојазности, дијабетеса или карцинома дебелог црева. Нормално ухрањене особе имају више *phylum Bacteroidetes*, а мање *phylum Firmicutes*, док је код гојазних та пропорција обрнута. Након баријатријских процедура у којима се мењају анатомски односи долази и до прерасподеле микробиоте, што би могао да буде један од патофизиолошких механизма смањења телесне масе. Након баријатријских процедура у којима долази до промене анатомских односа, смањује се лучење желудачне киселине, нагомилавају се грам позитивне бактерије у горњем делу гастроинтестиналног тракта и производња масних киселина кратких ланаца. Промени цревне флоре доприноси и повећано лучење жучних киселина у слепој вијузи након RYGB-а и у доњим деловима дигестивног система. Број *Firmicutes*, *Gammaproteobacteria* и *Archaea* које су присутне код гојазних, смањује се већ две недеље после RYGB-а [41].

Теорија о адаптацији танког црева након баријатријских процедура са променом анатомских односа подржава претпоставку да услед промене карактеристика дела црева у који хранљиви садржај стиже брже него што је то физиолошки, долази до раније секреције гастроинтестиналних хормона што условљава позитиван метаболички одговор. Наиме, примећено је да део илеума који је део гастроентералне анастомозе у RYGB-у, након кратког времена поприма хистолошке карактеристике јејунума, што је названо „јејунизација“, а дешава се у циљу обезбеђивања адекватне апсорпције нутријената после лезије дела дигестивног тракта [43].

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] K. Nijjima, Y. Shimoda, T. Saito, E. Yamada, Y. Nijjima, S. Okada, and M. Yamada, "Subcutaneous abdominal adipose tissue is associated with an index of insulin sensitivity/resistance", *Adipocyte*, vol. 5, no. 4, pp. 375–377, Oct. 2016.
- [2] S. H. Baek, M. Kim, M. Kim, M. Kang, H. J. Yoo, N. H. Lee, Y. H. Kim, M. Song, and J. H. Lee, "Metabolites distinguishing visceral fat obesity and atherogenic traits in individuals with overweight", *Obesity*, Dec. 2016.
- [3] A. Zsakai, Z. Karkus, K. Utczas, B. Biri, L. L. Sievert, and E. B. Bodzsar, "Body fatness and endogenous sex hormones in the menopausal transition", *Maturitas*, vol. 87, pp. 18–26, May 2016.
- [4] N. R. Lenard and H.-R. Berthoud, "Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes", *Obesity (Silver Spring)*, vol. 16 Suppl 3, pp. S11–22, Dec. 2008.



- [5] F. Folli, A. E. Pontiroli, and W. H. Schwesinger, "Metabolic aspects of bariatric surgery", *Med. Clin. North Am.*, vol. 91, no. 3, p. 393–414, x, 2007.
- [6] S. Savastano, C. Di Somma, L. Barrea, and A. Colao, "The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road", *Growth Horm. IGF Res.*, vol. 24, no. 6, pp. 221–226, Dec. 2014.
- [7] M. C. Mitterberger, M. Mattesich, E. Klaver, H. Piza-Katzer, and W. Zwerschke, "Reduced insulin-like growth factor-I serum levels in formerly obese women subjected to laparoscopic-adjustable gastric banding or diet-induced long-term caloric restriction", *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 66, no. 11, pp. 1169–77, Nov. 2011.
- [8] F. Santini, P. Marzullo, M. Rotondi, G. Ceccarini, L. Pagano, S. Ippolito, L. Chiovato, and B. Biondi, "Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease", *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 171, no. 4, pp. R137–52, Oct. 2014.
- [9] J. Ruiz-Tovar, E. Boix, I. Galindo, L. Zubiaga, M. Diez, A. Arroyo, and R. Calpena, "Evolution of Subclinical Hypothyroidism and its Relation with Glucose and Triglycerides Levels in Morbidly Obese Patients After Undergoing Sleeve Gastrectomy as Bariatric Procedure", *Obes. Surg.*, vol. 24, no. 5, pp. 791–795, May 2014.
- [10] B. Biondi, "Thyroid and obesity: an intriguing relationship", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 8, pp. 3614–7, Aug. 2010.
- [11] P. Fierabracci, S. Martinelli, A. Tamberi, P. Piaggi, A. Basolo, C. Pelosini, I. Ricco, S. Magno, G. Querci, G. Ceccarini, G. Scartabelli, G. Salvetti, P. Vitti, and F. Santini, "Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery", *Thyroid*, vol. 26, no. 4, pp. 499–503, Apr. 2016.
- [12] P. Methlie, S. Dankel, T. Myhra, B. Christensen, J. Gjerde, D. Fadnes, V. Våge, K. Løvås, and G. Mellgren, "Changes in adipose glucocorticoid metabolism before and after bariatric surgery assessed by direct hormone measurements", *Obesity*, vol. 21, no. 12, pp. 2495–2503, Dec. 2013.
- [13] J. Lindholm, S. Juul, J. O. Jørgensen, J. Astrup, P. Bjerre, U. Feldt-Rasmussen, C. Hagen, J. Jørgensen, M. Kosteljanetz, L. Kristensen, P. Laurberg, K. Schmidt, and J. Weeke, "Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 1, pp. 117–23, Jan. 2001.
- [14] L. Borsoi, B. Ludvik, G. Prager, A. Luger, and M. Riedl, "Cushing's Syndrome in a Morbidly Obese Patient Undergoing Evaluation before Bariatric Surgery", *Obes. Facts*, vol. 7, no. 3, pp. 191–196, 2014.
- [15] O. Tiryakioglu, S. Ugurlu, S. Yalin, S. Yirmibescik, E. Caglar, D. O. Yetkin, and P. Kadioglu, "Screening for Cushing's syndrome in obese patients", *Clinics*, vol. 65, no. 1, pp. 9–13, 2010.
- [16] J. Newell-Price, X. Bertagna, A. B. Grossman, and L. K. Nieman, "Cushing's syndrome", *Lancet*, vol. 367, no. 9522, pp. 1605–1617, May 2006.
- [17] M. Fleseriu, W. H. Ludlam, S. H. Teh, C. G. Yedinak, C. Deveney, and B. C. Sheppard, "Cushing's syndrome might be underappreciated in patients seeking

- bariatric surgery: a plea for screening“, *Surg. Obes. Relat. Dis.*, vol. 5, no. 1, pp. 116–119, Jan. 2009.
- [18] L. J. Spicer and C. C. Francisco, “The Adipose Obese Gene Product, Leptin: Evidence of a Direct Inhibitory Role in Ovarian Function“, *Endocrinology*, vol. 138, no. 8, pp. 3374–3379, Aug. 1997.
- [19] M. A. Kirschner, E. Samojlik, M. DREJKA, E. Szmaj, G. Schneider, and N. ERTTEL, “Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity“, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 70, no. 2, pp. 473–479, Feb. 1990.
- [20] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo, and K. Kangawa, “Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach“, *Nature*, vol. 402, no. 6762, pp. 656–60, Dec. 1999.
- [21] R. Pasquali, A. Gambineri, and U. Pagotto, “Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome“, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 113, no. 10, pp. 1148–1159, Jul. 2006.
- [22] S. M. Malik and M. L. Traub, “Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients“, *World J. Diabetes*, vol. 3, no. 4, pp. 71–9, Apr. 2012.
- [23] E. O. Laumann, A. Paik, and R. C. Rosen, “Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors“, *JAMA*, vol. 281, no. 6, pp. 537–44, Feb. 1999.
- [24] T. K. Jensen, A.-M. Andersson, N. Jørgensen, A.-G. Andersen, E. Carlsen, J. H. Petersen, and N. E. Skakkebaek, “Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men“, *Fertil. Steril.*, vol. 82, no. 4, pp. 863–70, Oct. 2004.
- [25] A. Hammoud, A. Meikle, L. Reis, M. Gibson, C. Peterson, and D. Carrell, “Obesity and Male Infertility: A Practical Approach“, *Semin. Reprod. Med.*, vol. 30, no. 6, pp. 486–495, Oct. 2012.
- [26] S. S. Du Plessis, S. Cabler, D. A. McAlister, E. Sabanegh, and A. Agarwal, “The effect of obesity on sperm disorders and male infertility“, *Nat. Rev. Urol.*, vol. 7, no. 3, pp. 153–161, Mar. 2010.
- [27] R. Luboshitzky, L. Lavie, Z. Shen-Orr, and P. Herer, “Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea“, *Obes. Res.*, vol. 13, no. 4, pp. 780–6, Apr. 2005.
- [28] I. Donkin, S. Versteyhe, L. R. Ingerslev, K. Qian, M. Mechta, L. Nordkap, B. Mortensen, E. V. R. Appel, N. Jørgensen, V. B. Kristiansen, T. Hansen, C. T. Workman, J. R. Zierath, and R. Barrès, “Obesity and Bariatric Surgery Drive Epigenetic Variation of Spermatozoa in Humans“, *Cell Metab.*, vol. 23, no. 2, pp. 369–378, Feb. 2016.
- [29] J. Berrou, S. Fougeray, M. Venot, V. Chardiny, J.-F. Gautier, N. Dulphy, A. Toubert, and M.-N. Peraldi, “Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes“, *PLoS One*, vol. 8, no. 4, p. e62418, Apr. 2013.
- [30] D. Simar, S. Versteyhe, I. Donkin, J. Liu, L. Hesson, V. Nylander, A. Fossum, and R. Barrès, “DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human“, *Metabolism*, vol. 63, no. 9, pp. 1188–97, Sep. 2014.
- [31] R. Mihalca and S. Fica, “The impact of obesity on the male reproductive axis“, *J. Med. Life*, vol. 7, no. 2, pp. 296–300, Jun. 2014.

- [32] R. Mihalca, C. Copăescu, A. Sirbu, S. Florea, S. Martin, C. G. Barbu, and S. Fica, "Laparoscopic sleeve gastrectomy improves reproductive hormone levels in morbidly obese males -- a series of 28 cases", *Chirurgia (Bucur)*, vol. 109, no. 2, pp. 198–203.
- [33] A.-J. Scheen, J. De Flines, A. De Roover, and N. Paquot, "Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives", *Diabetes Metab.*, vol. 35, no. 6 Pt 2, pp. 537–43, Dec. 2009.
- [34] F. Rubino, D. M. Nathan, R. H. Eckel, P. R. Schauer, K. G. M. M. Alberti, P. Z. Zimmet, S. Del Prato, L. Ji, S. M. Sadikot, W. H. Herman, S. A. Amiel, L. M. Kaplan, G. Taroncher-Oldenburg, D. E. Cummings, and Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit, "Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations", *Obes. Surg.*, Dec. 2016.
- [35] J. J. Holst, M. Christensen, A. Lund, J. de Heer, B. Svendsen, U. Kielgast, and F. K. Knop, "Regulation of glucagon secretion by incretins", *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 13, pp. 89–94, Oct. 2011.
- [36] L. Busetto, "Timing of bariatric surgery in people with obesity and diabetes", *Ann. Transl. Med.*, vol. 3, no. 7, p. 94, May 2015.
- [37] P. R. Schauer, D. L. Bhatt, J. P. Kirwan, K. Wolski, S. A. Brethauer, S. D. Navaneethan, A. Aminian, C. E. Pothier, E. S. H. H. Kim, S. E. Nissen, S. R. Kashyap, and STAMPEDE Investigators, "Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 3-Year Outcomes", *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 21, pp. 1–12, May 2014.
- [38] G. Mingrone, S. Panunzi, A. De Gaetano, C. Guidone, A. Iaconelli, G. Nanni, M. Castagneto, S. Bornstein, and F. Rubino, "Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 Year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial", *Lancet*, vol. 386, no. 9997, pp. 964–973, Sep. 2015.
- [39] S. Ugale, N. Gupta, K. D. Modi, S. K. Kota, V. Satwalekar, V. Naik, M. Swapna, and K. H. Kumar, "Prediction of remission after metabolic surgery using a novel scoring system in type 2 diabetes – a retrospective cohort study", *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 13, no. 1, p. 89, Dec. 2014.
- [40] J. H. Mehoff, M. G. Mullen, R. L. Mehoff, F. E. Turrentine, S. K. Malin, J. L. Kirby, B. Schirmer, and P. T. Hallowell, "Type 2 diabetes remission following gastric bypass: does diarem stand the test of time?", *Surg. Endosc.*, May 2016.
- [41] H. Herrema, R. G. IJzerman, and M. Nieuwdorp, "Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control", *Diabetologia*, Dec. 2016.
- [42] L. Fändriks, "Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview", *J. Intern. Med.*, Dec. 2016.
- [43] R. J. Seeley, A. P. Chambers, and D. A. Sandoval, "The Role of Gut Adaptation in the Potent Effects of Multiple Bariatric Surgeries on Obesity and Diabetes", *Cell Metab.*, vol. 21, no. 3, pp. 369–378, Mar. 2015.

*Snežana Polovina, Dragan Micić*

## METABOLIC AND ENDOCRINE EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY

### S u m m a r y

Bariatric or metabolic surgery is one of the therapeutic modalities in severe obesity treatment. The aims of this therapeutic approach have a wide range: from weight reduction to metabolic abnormalities improvement.

Although it is well known that there is a high rate, about 90 %, of diabetes remission after some bariatric procedures, we are not sure which mechanism leads to better glycoregulation improvement beside insulin resistance improvement. Some data are on the side on resolving GLP-1 secretion and impact of other incretines, the other data prefer the theory based on anti-incretines. After RYGB one of the orexigene peptid, ghrelin, decreased, although anorexigene peptides GLP-1, PYY and OXM increased. Also, there are some changes in hormonal status regarding hormones with influence on glucose and lipide metabolism after RYGB- insulin, amylin and leptin levels become lower, and antiinflammatory citokine, adiponectine becomes higher. Glucose lowering is due to improvement of insulin sensitivity. Less metabolically effiçant is gastric binding, the procedure without dirrect metabolic effect on glucose lowering and lipid metabolism. After this procedure, the answer of GLP-1 on glucose stimulation remains as low as answer of PYY and ghrelin is higher and leptin is lower than after RYGB. Data confirm that the quality of sexual life in males was improved after bariatric surgery because of significantly higher levels of free testosterone and lower levels of estradiol than before. In women with PCOS and infertility before bariatric procedures, about 85 % normalised the menstrual cycle and 60 % became pregnant in period of 3 years after surgery.

*Key words:* obesity, RYGB, diabetes remission, PCOS, GLP-1